UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA – FMUSP

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBICO NAS VARIÁVEIS
HEMODINÂMICAS, NEURAIS E INFLAMATÓRIAS DE PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA E SUA RELAÇÃO COM O POLIMORFISMO DA GENE DA ECA.**

RAFAEL ANDRADE REZENDE

SÃO PAULO

2018

RAFAEL ANDRADE REZENDE

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBICO NAS VARIÁVEIS
HEMODINÂMICAS, NEURAIS E INFLAMATÓRIAS DE PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA E SUA RELAÇÃO COM O POLIMORFISMO DA GENE DA ECA.**

RAFAEL ANDRADE REZENDE

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rezende, Rafael Andrade

Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio nas
variáveis hemodinâmicas, neurais e inflamatórias de
pacientes com doença renal crônica e sua relação com o
polimorfismo da gene da ECA / Rafael Andrade
Rezende. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Taís Tinucci.

Descritores: 1. Insuficiência renal crônica
2. Exercício 3. Pressão arterial 4. Variabilidade da
frequência cardíaca 5. Marcadores inflamatórios
6. Polimorfismo genético

USP/FM/DBD-037/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar saúde e manter minhas forças durante esse período.

A minha mãe Vera, por toda a paciência, amor, carinho, conforto e incentivo durante toda a jornada, me mantendo no foco. Sem ela nada disso seria possível. Obrigado pela ajuda, orações e afeto minha querida mãe. Mesmo a distância a senhora foi o que me manteve firme na estrada.

Aos meus irmão Rildo, Mara e Alessandro por me apoiar, me ajudar e me manter firme na jornada. Obrigado por todo incentivo, amor e carinho durante todo esse tempo. Vocês são os melhores irmão que uma pessoa pode ter.

Aos meus cunhados Fernanda, Rafael e Marli, pelo apoio e suporte dado em todo esse tempo.

À minha orientadora Dra. Taís pela amizade e confiança em meu trabalho. Além de dar todo o suporte técnico e científico, foi também uma ótima conselheira durante todo o processo. Não tenho palavras para agradecer tudo o que a Taís fez por mim durante esse período. Não é só um ótimo exemplo de profissional, mas uma excelente amiga. Muito obrigado por tudo.

À Profa. Dra. Claudia Forjaz por abrir as portas do LAHAM durante todo esse período. Agradeço por todos os ensinamento, puxões de orelha e amizade. Sem dúvida um exemplo de profissional que vou tentar seguir durante toda a minha vida.

Às Profas. Maria Aparecida Dalboni e Edilamar Oliveira por propiciar a utilização de seus respectivos laboratórios durante a realização do trabalho, contribuindo muito para a minha formação. Muito obrigado!

Aos membros da banca por se disponibilizarem a ajudar no processo de minha formação e ajuda nesse período. Desde já agradeço.

Aos amigos do LAHAM (Leandro, Tiago, Helcio, Cucato, Fecchio, Aluísio, Marcel, Julio, Roberto, João, Natan, Tereza e Modesto) por toda ajuda nos momentos difíceis e por todos os momentos de alegria, ajudando a manter a saúde mental durante todo esse processo complicado. A amizade de vocês foi muito importante, sendo praticamente minha segunda família. Obrigado amigos!

Ào Dr Augusto Riani, pelo auxílio nos teste ergoespirométricos sempre com muito profissionalismo e bom humor.

Aos amigos da Uninove Luis, Walter e Simone pela ajuda durante o processo de coleta e análise dos dados. A participação de vocês foi importante para conclusão do trabalho.

Aos amigos de São Paulo (Raquel, Luana, Carmen, Marcus, Sebastião, Ruan, Katrin, Mateus) pela amizade e companheirismo em todos os momentos, tornando esse período mais leve e feliz. Vocês são os irmão que fiz em SP. Muito obrigado pelo carinho e paciência comigo.

Aos amigos de Juiz de Fora (João, Márcio, Danilo, Valter, Bruno, Pablo) pelo incentivo e amizade e mesmo a distância deram muita força.

Aos funcionários da EEFE pela ajuda durante o período da coleta.

Aos funcionários da FMUSP pela ajuda e suporte durante todo o período do doutoramento.

Aos pacientes pela ajuda e disponibilidade a participar do trabalho.

A todos o meu muito obrigado!

Sumário

Lista de Abreviaturas	I
Lista de Figuras	II
Lista de Tabelas	III
Lista de Anexos	IV
1 . Resumo	17
2 . Abstract	19
3 . Introdução	21
3.1. Doença Renal Crônica	23
3.1.1. Definição e critérios de diagnostico	23
3.1.2. Epidemiologia	24
3.1.3. Classificação da DRC	25
3.1.4. Fatores implicados na lesão renal e na progressão da DRC...	26
3.1.4.1 Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares	26
3.1.4.2. Fatores hemodinâmicos	28
3.1.4.3. Atividade nervosa simpática	29
3.1.4.4. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	30
3.1.4.5. Estado inflamatório	32
3.2. Polimorfismo no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	34
3.3. Tratamento da DRC	35
3.4. Exercício Aerobico e DRC	37
3.4.1. Exercício e Pressão arterial.....	38
3.4.2. Exercício e Atividade Nervosa	38
3.4.3. Exercício e sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	39

3.4.4. Exercício e estado inflamatório	40
3.4.5. Exercício, polimorfismo gênico do sistema renina-angiotensina-aldosterona	41
4 . Hipótese	42
5 . Objetivo	43
5.1. Objetivo específico	43
6 . Método	43
6.1. Casuística	43
6.2. Triagem pré-participação	45
6.2.1 Genotipagem	45
6.2.2. Avaliação clínica	47
6.2.3. Avaliação da Pressão arterial	48
6.2.4. Teste ergoespirométrico	48
6.3. Intervenções nas sessões experimentais	50
6.3.1. Sessão de exercício	50
6.3.2. Sessão repouso	51
6.4. Medidas nas sessões experimentais	51
6.4.1. Pressão arterial auscultatória	51
6.4.2. Pressão arterial fotopletimografica.....	51
6.4.3. Frequência cardíaca	52
6.4.4. Respiração	52
6.4.5. Modulação autonômica do sistema cardiovascular	52
6.4.6. Dosagem de marcadores inflamatórios	54
7 . Análise dos dados e Análise Estatística	56

8 . Resultados	58
8.1. Respostas hemodinâmicas ao exercício aeróbico agudo.....	62
8.2. Respostas neurais ao exercício aeróbico agudo	77
8.3. Respostas inflamatórias ao exercício aeróbico agudo	84
9 . Discussão	94
10 . Conclusão	101
11 . Referencias	102
12 . Anexos	121

Lista de Abreviaturas

Doença Renal Crônica	DRC
Enzima conversora de angiotensina	ECA
Consumo pico de oxigênio	VO ₂ pico
Pressão arterial sistólica	PAS
Pressão arterial diastólica	PAD
Pressão arterial média	PAM
Frequência cardíaca	FC
Doenças cardiovasculares	DCV
Hipotensão pós-exercício	HPE
Taxa de filtração glomerular	TFG
Filtração glomerular	FG
Sistema nervoso simpático	SNS
Oxido Nítrico	NO
Sistema renina-angiotensina	SRA
Doença arterial coronariana	DAC
Angiotensina II	Ang II
Dinucleotídio adenina nicotinamida oxidase	NADPH
Especeis reativas de oxigênio	ROS
Fator de necrose tumoral alfa	TNF- α
Interleucina seis	IL-6
Interleucina dez	IL-10
Proteína C reativa	PCR
Receptor de insulina 1	IRS-1

Fator nuclear kappa beta	NF κ β
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	iECA
Hormônio antidiurético	ADH
Variabilidade da frequência cardíaca	VFC
Banda de baixa frequência	BF _{R-R}
Banda de alta frequência	AF _{R-R}
Balanço simpátovagal	BF/AF _{R-R}
Variabilidade da Pressão arterial sistólica	BF _{PAD}
Sensibilidade barorreflexa	SBR

Lista de Figuras

Figura 1. Estadiamento da DRC

Figura 2. Amplificação dos alelos D e I por trasluminância ultravioleta

Figura 3. Esquema ilustrativo da sessão experimental

Figura 4. Fluxograma de entrada dos participantes da pesquisa

Figura 5. Comportamento da PAS nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 6. Delta das respostas da PAS nas diferentes sessões de intervenção *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 7. Comportamento da PAD nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 8. Delta das respostas da PAD nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 9. Comportamento da PAM nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 10. Delta das respostas da PAM nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 11. Comportamento da FC nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 12. Delta das respostas da FC nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 13. Comportamento da DP nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 14. Delta das respostas do DP nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 15. Comportamento do TNF- α nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 16. Delta das respostas da TNF- α nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 17. Comportamento da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 18. Delta das respostas da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 19. Comportamento da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Figura 20. Delta das respostas da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Número de indivíduos genotipados

Tabela 2. Característica da amostra

Tabela 3. Características hemodinâmicas pré-sessão de exercício aeróbico agudo.

Tabela 4. Efeito real do exercício nas variáveis hemodinâmicas.

Tabela 5. Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão repouso.

Tabela 6. Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão exercício.

Tabela 7. Efeito real do exercício nas variáveis hemodinâmicas nos diferentes genótipos dos grupos estudados.

Tabela 8. Respostas neurais na sessão repouso

Tabela 9. Respostas neurais na sessão exercício

Tabela 10. Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão repouso

Tabela 11. Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão exercício

Tabela 12. Efeito real do exercício nas variáveis neurais nos diferentes genótipos dos grupos estudados.

Tabela 13. Efeito real do exercício nos marcadores inflamatórios

Tabela 14. Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos na sessão repouso.

Tabela 15. Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos na sessão exercício.

Tabela 16. Efeito real do exercício nas concentrações dos marcadores inflamatórios.

Lista de Anexos

1 - Termo de consentimento

2 - Parecer do Conselho de ética

1.RESUMO

Rezende RA. **Efeitos de uma sessão de exercício aeróbico nas variáveis hemodinâmicas, neurais e inflamatórias de pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo do gene da ECA.** 2018. 124 F. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2018.

A doença renal crônica (DRC) se associa com a hiperatividade dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona, o que leva a aumento da pressão arterial. O exercício aeróbico pode ser utilizado para prevenir as doenças cardiovasculares associadas à DRC, em especial a hipertensão arterial porque uma única sessão de exercício aeróbico promove redução da pressão arterial após a sua execução e esse fenômeno é denominado hipotensão pós-exercício. Este efeito do exercício é mediado pela redução da atividade nervosa simpática periférica e diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, a presença de polimorfismos do gene da enzima conversora de angiotensina I (ECA) pode modificar a resposta aguda ao exercício aeróbico. Outro benefício descrito do exercício é seu efeito anti-inflamatório observado pela redução de marcadores inflamatórios cuja presença na DRC é marcante. Desta forma, este estudo avaliou o efeito de uma sessão de exercício aeróbico na pressão arterial, na variabilidade da frequência cardíaca e nos marcadores inflamatórios em pacientes com DRC no estágio 3, portadores de polimorfismo do gene da ECA. Para isso, 12 pacientes com DRC (estágios 3A e 3B) e 12 indivíduos saudáveis realizaram duas sessões experimentais conduzidas em ordem aleatória de exercício aeróbico (cicloergômetro, 45 min, 50% $\text{VO}_{2\text{pico}}$) e repouso (repouso sentado no cicloergômetro por 45 min). Antes e após as sessões foi coletada amostra de sangue para a análise dos marcadores inflamatórios, foi registrada a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial (Finometer) e a pressão arterial. Para a análise estatística dos dados, a normalidade da distribuição foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e transformações matemáticas foram feitas quando necessário. Os dados foram comparados através do teste T de Student para amostras repetidas e não repetidas e pela ANOVA de dois fatores, utilizando-se como pós-teste de contraste o teste de Newman-Keuls. O exercício promoveu maior redução da PAS no grupo com DRC (-14 ± 7 vs. -4 ± 1 mmHg), na PAD o resultado foi semelhante, no qual o grupo com DRC apresentou reduções maiores que o grupo controle (-4 ± 4 vs. -1 ± 1 mmHg). A FC não apresentou diferença significativa nos dois grupos pós exercício (5 ± 3 vs. 9 ± 7 bpm). As variáveis hemodinâmicas não foram diferentes entre os portadores das variações DD e II. O exercício promoveu modulação autonômica cardíaca semelhante nos dois grupos, na $\text{BF}_{\text{R-R}}$ e $\text{AF}_{\text{R-R}}$ os resultados foram semelhantes (69 ± 13 vs. 74 ± 16 un) (28 ± 20 vs. 19 ± 12 un). A

variância total apresentou aumento pós exercício nos dois grupos (884 ± 837 vs. 3139 ± 2521 ms²). A modulação vasomotora (BF_{PAS}) aumentou nos dois grupos (14 ± 4 vs. 43 ± 36) e a sensibilidade barorreflexa reduziu nos dois grupos após o exercício. Os genótipos não influenciaram as respostas neurais. Entre os marcadores inflamatórios, o TNF- α pós-exercício se manteve inalterado nos dois grupos estudados, mantendo apenas a diferença encontrada no pré ($7,62 \pm 1,21$ vs. $5,59 \pm 0,96$). Houve redução da IL-6 nos dois grupos, porém a redução foi maior no grupo com DRC, aproximando-se dos níveis do grupo controle ($1,9 \pm 0,4$ vs. $1,51 \pm 0,45$). Houve aumento da IL-10 nos dois grupos no período pós exercício, porém sem diferença significativa entre si. Não houve interação entre as variantes genótípicas e as respostas dos marcadores inflamatórios ao exercício. Concluímos que o exercício aeróbico agudo reduziu os níveis de pressão arterial de forma mais efetiva no grupo com DRC, melhorou a modulação autonômica cardíaca, reduziu as concentrações de marcadores pró-inflamatórios e aumentou as concentrações de marcadores anti-inflamatórios nos pacientes com DRC. Os polimorfismos genóticos não influenciaram as respostas das variáveis estudadas.

Palavras-chave: Doença renal crônica, exercício físico aeróbico, pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca, marcadores inflamatórios, polimorfismo do gene da ECA

2. ABSTRACT

Rezende RA. **Effects of single aerobic exercise session on the hemodynamic, neural and inflammatory variables of patients with chronic kidney disease and its relation to the ACE gene polymorphism.** 2018. 124 F. Thesis (PhD in Sciences) - Medicine school, University of São Paulo, São Paulo. 2018.

Chronic kidney disease (CKD) is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone, which leads to increased blood pressure. Aerobic exercise can be used to prevent cardiovascular diseases associated with CKD, especially arterial hypertension because a single aerobic exercise session promotes blood pressure reduction after its execution and this phenomenon is called post-exercise hypotension. This effect of exercise is mediated by the reduction of peripheral sympathetic nerve activity and decreased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. However, the presence of angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphisms may modify the acute response to aerobic exercise. Another benefit of exercise described is its anti-inflammatory effect observed by the reduction of inflammatory markers whose presence in CKD is marked. Thus, this study evaluated the effect of an aerobic exercise session on blood pressure, heart rate variability and inflammatory markers in stage 3 CKD patients with ACE gene polymorphism. To do this, 12 patients with CKD (stages 3A and 3B) and 12 healthy subjects performed two experimental sessions conducted in a random order of aerobic exercise (cycle ergometer, 45 min, 50% VO₂peak) and rest (sitting on cycle ergometer for 45 min). Before and after the sessions a blood sample was collected for the analysis of inflammatory markers, the variability of heart rate and blood pressure (Finometer) and blood pressure were recorded. For the statistical analysis of the data, the normality of the distribution was tested by the Shapiro-Wilk test and mathematical transformations were done when necessary. The data were compared by Student's t test for repeated and non-repeated samples and by two-way ANOVA, using the Newman-Keuls test as contrast test. The exercise promoted a greater reduction of SBP in the group with CKD (-14 ± 7 vs. -4 ± 1 mmHg), in the DBP the result was similar, in which the group with CKD presented reductions larger than the control group (-4 ± 4 vs. -1 ± 1 mmHg). HR did not present a significant difference in the two post exercise groups (5 ± 3 vs. 9 ± 7 bpm). Hemodynamic variables were not different between patients with DD and II. The exercise promoted similar cardiac autonomic modulation in both groups, in the BFR-R and AFR-R the results were similar (69 ± 13 vs. 74 ± 16 un) (28 ± 20 vs. 19 ± 12 un). The total variance presented increase after exercise in both groups (884 ± 837 vs. 3139 ± 2521 ms²). Vasomotor modulation (BFPAS) increased in both groups (14 ± 4 vs. 43 ± 36) and baroreflex sensitivity decreased in both groups after exercise. Genotypes did not influence neural responses. Among the inflammatory markers, post-exercise TNF- α remained unchanged

in the two groups, maintaining only the difference found in the pre (7.62 ± 1.21 vs. 5.59 ± 0.96). There was a reduction in IL-6 in both groups, but the reduction was greater in the CKD group, approaching the levels of the control group (1.9 ± 0.4 vs. 1.51 ± 0.45). There was an increase in IL-10 in the two groups in the post-exercise period, but without significant difference between them. There was no interaction between the genotypic variants and the responses of the inflammatory markers to exercise. We concluded that acute aerobic exercise reduced blood pressure levels more effectively in the CKD group, improved cardiac autonomic modulation, reduced proinflammatory markers concentrations, and increased concentrations of anti-inflammatory markers in CKD patients. Genotypic polymorphisms did not influence the responses of the studied variables.

Keywords: Chronic kidney disease, aerobic exercise, blood pressure, heart rate variability, inflammatory markers, ACE gene polymorphism.

Keywords: Chronic kidney disease, aerobic exercise, blood pressure, heart rate variability, inflammatory markers, ACE gene polymorphism.

3. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública mundial. Segundo estudos realizados nos Estados Unidos e Canadá, o número de pacientes que apresentam risco de DRC ou algum grau de disfunção renal, corresponde a aproximadamente 10% da população adulta, totalizando 20 milhões de indivíduos(1). No Brasil, o total estimado de pacientes em tratamento dialítico é de cerca de 100.000 pacientes (2)

Um dos mecanismos fisiopatológicos implicados na lesão renal é a redução do fluxo sanguíneo renal provocada pela hiperatividade simpática e do sistema renina-angiotensina (SRA) verificada mesmo em repouso (3). Os pacientes com DRC frequentemente apresentam comprometimento cardiovascular que lhes abrevia o tempo de vida, ocasionando a morte antes que atinjam o estágio terminal da doença (4). A prevalência do estado inflamatório elevado é alta em pacientes em pré-dialise, como também em pacientes em tratamento dialítico (5). A própria DRC contribui para o aparecimento do quadro inflamatório que é um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos.

Sabe-se que o exercício físico aeróbico previne e auxilia no controle das doenças cardiovasculares (DCV), sendo parte integrante do tratamento de cardiopatas (6). Desta forma, a população com DRC pode auferir benefícios importantes com a prática de exercícios físicos regulares no que tange à prevenção cardiovascular (7), bem como, de maneira indireta, sobre a função renal (8).

O treinamento aeróbico, assim como a execução de uma única sessão deste exercício (9-14), é capaz de atenuar a hiperatividade simpática em diferentes

populações, levando à redução da pressão arterial pós-exercício, fenômeno denominado de hipotensão pós-exercício (HPE) (15). De forma semelhante, uma única sessão deste exercício pode provocar a redução da ativação do sistema renina- angiotensina (16). Porém, as respostas ao exercício físico podem ser influenciadas pela presença de polimorfismos genéticos.

O polimorfismo do gene da ECA é uma das variantes gênicas mais estudadas. Consiste na inserção (alelo I) ou deleção (alelo D) de um fragmento de 287 pares de bases (pb) no íntron 16. Os indivíduos homozigotos para deleção (DD) apresentam maior concentração de ECA circulante e nível mais elevado de angiotensina II (vasoconstritor) e reduzidos de bradicinina (vasodilatador) circulante, quando comparados a indivíduos homozigotos II e heterozigotos ID (17, 18). Nos indivíduos DD há vasoconstrição arterial, acompanhada de aumento da atividade simpática, elevação da pressão arterial e diminuição do fluxo renal, acelerando a progressão da DRC (19). Além disso, este polimorfismo também está associado à diminuição do desempenho aeróbico e à atenuação da redução da pressão arterial após uma sessão de exercício. (20). Desta forma, é possível supor que pacientes renais crônicos com polimorfismos da ECA apresentem comportamentos diferentes da pressão arterial pós-exercício, o que pelo nosso conhecimento, ainda não foi investigado.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico na pressão arterial, na modulação autonômica cardíaca e nos marcadores inflamatórios pós-exercício, em pacientes com DRC portadores de diferentes polimorfismos do gene da ECA.

3.1. Doença Renal Crônica

3.1.1. Definição e Critérios de diagnósticos

Classicamente, a DRC consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins, chegando em sua fase mais avançada à síndrome clínica de uremia (21). Esta resposta é o resultado final de um número amplo de diferentes doenças intersticiais e glomerulares, adquiridas ou congênitas, além de problemas vasculares e uropatias obstrutivas (21), que, por mecanismos diferentes, produzem inflamação e terminam por destruir o tecido renal(22).

De acordo com a National Kidney Foundation (23), os critérios de diagnóstico para a DRC são definidos por anormalidades morfofuncionais, como presença de albuminúria, anormalidades no sedimento urinário, anormalidades detectadas pela histologia, anormalidades detectadas por imagens, histórico de transplante renal e filtração glomerular $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (TFG estágios 3A–5) (23).

3.1.2. Epidemiologia

O número de pacientes com algum grau de *déficit* de função renal não é conhecido, mas pode ser estimado a partir da prevalência de doenças que predis põem à insuficiência renal. Assim, estima-se que 25% da população adulta brasileira tenha hipertensão arterial, ou seja, cerca de 26 milhões de indivíduos. A prevalência de diabetes *melitus* é estimada em 7,5% da população adulta, ou seja, aproximadamente 7,7 milhões de indivíduos. Como a hipertensão arterial e a diabetes *melitus* são as principais etiologias da DRC, é possível estimar que 30% destes indivíduos teriam potencial para desenvolver DRC (24).

A prevalência mundial de DRC é de aproximadamente 13% da população mundial contando todos estágios da doença(25).

Nos EUA também houve um contínuo crescimento do número de pacientes com DRC tratados. De acordo com os dados de 2008, a incidência de pacientes com DRC nos EUA chega a aproximadamente 120 mil pacientes e a prevalência em torno de 678 mil pacientes(26). Uma recente meta-análise mostrou que a prevalência de casos de DRC entre os estágios 3 e 5 estava em 14% da população americana(25). Levando-se em conta os dados norte-americanos (27), para cada paciente mantido em programas de diálise crônica existiriam cerca de 20 a 25 pacientes com algum grau de disfunção renal, ou seja, existiriam cerca de 1,2 a 1,5 milhão de americanos com DRC (pré-diálise) em 2004 (27).

No Brasil, o total estimado de pacientes em tratamento dialítico é de cerca de 120.000 pacientes (2). A prevalência desta doença está aumentada com o tempo. O número de indivíduos em diálise aumentou cerca de 50% nos últimos anos (2), passando de 48 mil pacientes em janeiro/2002 para aproximadamente 87 mil em janeiro/2008. Dessa forma, a taxa de prevalência em diálise aumentou de 361 a 470 pacientes por milhão de habitantes. No entanto, um dos principais problemas no Brasil reside na falta de dados epidemiológicos consistentes para os pacientes em pré-diálise.

3.1.3. Classificação da DRC

Os estágios da DRC são definidos pelo nível de Filtração Glomerular (FG), indo do Estágio 1 ao 5, conforme a redução FG e a presença de proteinúria.

Tabela 1 ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA PROPOSTO PELO KDOQI ¹ E ATUALIZADO PELO <i>NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITION</i> ¹⁰³		
Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular*	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

Figura 1. Estadiamento da DRC. Adaptado Gomes et al, 2011(28)

A avaliação da taxa de filtração glomerular, que expressa a função renal, baseia-se nas concentrações de creatinina plasmática e urinária. Assim, pode se obter a taxa de filtração através do *clearance* de creatinina ou de equações que empregam a creatinina plasmática. Nas suas fases iniciais a perda da função renal é detectada pelo cálculo da taxa de filtração glomerular, uma vez que a doença é assintomática. A falência renal é definida pelo início da terapia renal substitutiva(23).

3.1.4. Fatores implicados na lesão renal e na progressão da DRC

Alguns fatores podem causar piora da lesão renal e declínio da função após o início da doença, sendo eles a proteinúria, a hipertensão arterial, o controle inadequado da glicemia em diabéticos, a anemia, entre outros(23). Neste estudo discutiremos a participação da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares, a participação do sistema nervoso simpático e do estado inflamatório na progressão da DRC.

3.1.4.1 Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares

A pressão arterial refere-se a pressão exercida pelo sangue na parede das artérias. Esta pressão é importante para a distribuição sanguínea para todo o corpo(29). Quando se há um aumento desses níveis pressóricos se denomina hipertensão arterial.

A hipertensão arterial é uma doença que se caracteriza pela manutenção de níveis elevados de pressão arterial e possui prognóstico de graves consequências ao organismo (30).

Na DRC os mecanismos relacionados ao aumento da PA destacam-se: as alterações da modulação autonômica, com redução da sensibilidade barorreflexa(31, 32), levando à elevação da atividade nervosa simpática; altas concentrações circulantes de angiotensina II (33); aumento da liberação de vasopressina, que estimula a reabsorção de água nos néfrons, aumentando o volume sanguíneo e promove aumento do cálcio intracelular no músculo liso dos vasos, levando à vasoconstrição; e a redução dos fatores redutores da PA, como óxido nítrico e as prostaglandinas, que são potentes agentes vasodilatadores (34).

A hipertensão arterial é comum entre os pacientes com DRC, sendo um dos marcadores de várias doenças cardíacas, que são causas de mortalidade neste grupo de pacientes (35), além disso pode contribuir para a progressão da DRC.

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade na população com DRC (4, 36). O espectro das DCV pode envolver alterações da perfusão e da função miocárdicas, alterações estruturais, como hipertrofia ou dilatação ventricular e aterosclerose, que afeta o sistema vascular periférico e central (4). Na DRC, há evidências de que todos estes processos podem ocorrer simultaneamente, contribuindo para maior ocorrência de DCV nessa população (6). Assim, a prevalência de DCV nos pacientes com DRC é mais elevada que na população geral, inclusive naqueles que se encontram na fase pré-dialítica (37). A alta prevalência de DCV nos pacientes com DRC se deve à coexistência de comorbidades como diabetes *melitus* e hipertensão arterial. Além disso, observa-se também nessa população uma alta incidência dos outros fatores de risco tradicionais para DCV, como dislipidemia, idade avançada e sedentarismo(38).

3.1.4.2. Fatores hemodinâmicos

Muitos tipos de lesões vasculares podem levar à isquemia renal característica da DRC. As mais comuns são [1] aterosclerose das artérias renais mais calibrosas, com constrição esclerótica progressiva dos vasos; [2] hiperplasia fibromuscular de uma ou mais das grandes artérias, o que pode causar oclusão dos vasos; e [3] nefroesclerose, causada por lesões escleróticas das artérias menores, de arteríolas e glomérulos(29).

A hiperatividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS) desencadeia a isquemia renal. Como os vasos renais são ricamente inervados por fibras nervosas simpáticas a hiperatividade deste sistema produz constrição das arteríolas renais, diminuindo o fluxo sanguíneo renal e a FG (29, 31).

Além dos efeitos supracitados, a isquemia renal também promove aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, provocando aumento ainda maior da vasoconstrição renal. Esta vasoconstrição é provocada, principalmente, pela ação da angiotensina II, que age nas arteríolas eferentes aumentando o grau de constrição e, conseqüentemente, elevando a pressão hidrostática glomerular, o que reduz o fluxo sanguíneo renal (29).

Outro efeito da isquemia renal é a diminuição do óxido nítrico (NO) intra-renal, que reduz ainda mais o fluxo sanguíneo para os rins (3). A redução do NO na DRC envolve a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico por meio do estímulo da produção de ânion superóxido (3). Neste sentido, sabe-se que a vasodilatação NO-dependente ocorre em função da quantidade de NO disponível, o que, por sua vez, depende do aumento de sua produção e/ou diminuição de sua degradação. As espécies ativas de oxigênio (ROS),

principalmente o ânion superóxido (O_2^-), reduzem a biodisponibilidade de NO (39), pois o NO é degradado pela reação com o O_2 , produzindo a molécula peroxinitrito, que é altamente deletéria ao organismo, reduzindo os efeitos vasodilatador, antiproliferativo, anti-inflamatório e antiaterogênico do NO (40).

Desta forma, a concorrência desses mecanismos fisiopatológicos da doença, tais como, desregulação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina e da biodisponibilidade do NO levam à redução do fluxo sanguíneo renal e aumentam a pressão arterial, provocando piora na FG e progressão da DRC.

3.1.4.3. Atividade nervosa simpática

Está bem documentado na literatura que pacientes com DRC apresentam altos níveis de catecolaminas circulantes e maior sensibilidade a norepinefrina, provocando assim hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) (41). Esta hiperativação simpática é reconhecidamente um elemento fisiopatológico precoce da DRC, iniciada de diferentes formas de lesão através de sinais aferentes de nervos sensoriais renais (42). Este aumento da ativação adrenérgica é detectável já em estágios iniciais da DRC (43), e está associado a um aumento de 60% nas taxas de eventos cardiovasculares (44). De fato, a hiperatividade simpática foi demonstrada pela microneurografia em renais crônicos pré-díalise (31, 45).

A DRC instalada gera isquemia renal produzindo lesão renal que ativa os mecanorreflexos e quimiorreflexos via SNS, liberando assim adenosina, um potente ativador de neurônios aferentes (46, 47).

3.1.4.4. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRA é um dos mais importantes sistemas de controle da homeostase cardiovascular. Seu principal papel é a regulação em médio e longo prazo da pressão arterial e da homeostasia hidroeletrolítica do organismo (48). O SRA é constituído por um complexo sistema hormonal formado por vários peptídeos e enzimas, no qual a angiotensina II tem papel de destaque. Evidências acumuladas nas últimas décadas mostram que o SRA atua não somente no plasma sanguíneo, mas também em vários tecidos, a partir da expressão de RNA mensageiro de componentes do sistema, o que regula a síntese local de peptídeos (49-51). Esses conhecimentos levaram a um novo paradigma pelo fato do SRA poder atuar localmente sem necessariamente depender da ação circulante, renal e hepática de seus hormônios.

O SRA inicia sua cadeia de ação a partir do angiotensinogênio, que é uma α_2 – globulina sintetizada no fígado e liberada na circulação por meio de estímulos hormonais como glicorticoides e hormônios tireoidiano (52). O angiotensinogênio é clivado pela renina, o que gera o decapeptídeo angiotensina I. Na sequência, a enzima conversora de angiotensina I (ECA) age como uma ectoenzima (53) e hidrolisa a angiotensina I, transformando-a num composto ativo, o octopeptídeo angiotensina II, cuja ação principal é promover vasoconstrição. Além disso, a angiotensina II estimula a liberação de Aldosterona, que por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais e, com isso, eleva a volemia (54).

A Angiotensina II circulante atua em seus órgãos alvo a partir da ligação a receptores, sendo dois subtipos os mais conhecidos. Agindo nos receptores AT1, a angiotensina II causa intensa vasoconstrição (33) e reduz a vasodilatação dependente do endotélio por reduzir a biodisponibilidade de NO (55). Ao contrário, agindo nos receptores AT2, a angiotensina II provoca vasodilatação (56, 57), desempenhando, portanto, uma ação protetora na parede vascular.

A ECA, além de sua ação de transformar angiotensina I em angiotensina II, age no sistema de cascata calicreína–cinina, inativando a bradicinina (18), que ao contrário da angiotensina II, é um potente vasodilatador (58).

A ação intra-renal direta da Ang II é reduzir o fluxo sanguíneo renal através da constrição das arteríolas glomerulares, reduzindo a FG. Além disso, ela estimula a reabsorção renal de líquidos por alterar a dinâmica dos capilares peritubulares e estimula a reabsorção de sódio dentro do túbulo proximal (59).

Devido ao envolvimento do SRA-aldosterona na DRC, nos últimos anos os estudos têm focado a atenção na utilização de drogas que agem especificamente neste sistema, como os inibidores da ECA, para promover renoproteção (60). Entretanto, nem todos os indivíduos que recebem este tipo de tratamento obtêm respostas satisfatórias. Para tentar explicar esta resposta, sugere-se a interação das ações destes medicamentos com polimorfismos gênicos do SRA (61).

3.1.4.5. Estado inflamatório

O mecanismo patológico primário que estabelece uma relação entre o estado inflamatório com a progressão da DRC é caracterizado inicialmente pela lesão renal devido à atividade intra e extracelular de radicais derivados de oxigênio resultante da resposta inflamatória. Radicais como superóxido interagem facilmente com os componentes moleculares do nefron (62). Estudos descrevem a interação radical-molécula, incluindo a oxidação de aminoácidos resultando em uma perda importante das propriedades funcionais (63, 64), peroxidação lipídica da membrana das células resultando em um decréscimo da viabilidade da membrana (63-65). A interação desses radicais resulta em danos imediatos no nefron e na produção de radicais secundários (66). Por exemplo, superóxido pode ser convertido de peróxido de hidrogênio por meio de superóxido-dismutase, que pode ser ainda convertido em hipoclorito, por meio de mieloperoxidase, ou um radical hidroxilo, por meio de íon ferroso. O radical superóxido também pode interagir com o óxido nítrico para formar peroxinitrito (67). Estes radicais secundários têm o mesmo potencial destrutivo como radicais iniciais (67), que conduzem a uma cadeia de reação deletéria gerando danos contínuos a produção desses radicais (68).

A resposta inflamatória resultante dos danos ao néfrons mediados por esses radicais, que normalmente serve como um protetor e mecanismo reparador, estimula a formação radicais livres adicionais (69). Os neutrófilos (e outros fagócitos) recrutados para a restauração de néfrons danificados produzem superóxido através do sistema de fosfato de dinucleotídio adenina e nicotinamida oxidase (NADPH) associada a sua

membrana, em quais os elétrons são transferidos pela NADPH para o interior da célula através da membrana e acoplado ao oxigênio molecular, resultando em superóxido (69). Superóxido e outros radicais, bem como os seus objetivos modificados, continuam a promover lesão específica no rim ou atuar como moléculas mensageiras, isto é, sustentando a resposta inflamatória (68).

Essa resposta imune induzida por radicais incentiva a liberação de sinais pró-inflamatórios adicionais, que inevitavelmente resulta na formação de radicais adicionais e / ou espécies reativas de oxigênio (ROS) e continuando danos aos componentes moleculares de néfrons. Com a ação prolongada deste ciclo, isto é, o estresse oxidativo recorrente e inflamação crônica, os danos resultam em uma degradação do nefron tão extensa que os danos do tecido / órgão torna-se aparente, por exemplo, reduzida FG.

O estado inflamatório tem sido associado a vários desfechos cardiovasculares além de contribuir para a progressão da DRC (5). O estado inflamatório tem sido associado também com a mortalidade na DRC principalmente nos estágios mais avançados da doença (5).

A prevalência do estado inflamatório elevado é alta em pacientes em pré-dialise, como também em pacientes em tratamento dialítico (5). A própria DRC contribui para o aparecimento do quadro inflamatório que é um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos. O estado urêmico crônico está relacionado a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), e traz como consequência a elevação de proteínas de fase aguda, como por exemplo, a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio, estando associadas ao hipercatabolismo e desnutrição entre outras alterações.

As concentrações elevadas de TNF- α e IL-6 estão envolvidas no desencadeamento da resistência à insulina, possivelmente pela capacidade da TNF- α em reduzir a sinalização da insulina, por meio da redução da fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1). Além disso, há um aumento da lipólise induzido pelo TNF- α , aumentando os ácidos graxos livres circulantes e em conjunto com a diminuição de adiponectina, que tem por função o aumento da sensibilidade insulínica (70).

Estas citocinas também estão envolvidas no processo inflamatório que favorece a aterogênese, tendo em vista que participam efetivamente na migração de monócitos e sua conversão em macrófagos na parede endotelial por meio da transcrição do fator nuclear kappa B (NF κ B), que modula as mudanças inflamatórias na parede vascular (71, 72).

3.2. Polimorfismo no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Aproximadamente 10 polimorfismos nos genes do SRA já foram identificados e estudados (58). Dessas variantes, uma das mais estudadas é o polimorfismo do gene da ECA, que tem sido associado ao aumento do risco de hipertensão arterial sistêmica (73), uma das principais causas da DRC. Em 1990, Rigat e colaboradores (17) descreveram que os polimorfismos no gene da ECA apresentavam implicações na concentração sérica da ECA em humanos. Assim, a falta ou deleção (alelo D) do fragmento 287 pb no íntron 16 deste gene estava associada a um nível mais elevado de ECA circulante e cardíaca, quando comparada com a inserção (alelo I) neste gene (74). Ou seja, os níveis da ECA são mais elevados em indivíduos homozigotos para o genótipo DD quando

comparados aos indivíduos heterozigotos ID ou homozigoto II (75). Dessa forma, a presença do alelo D leva a uma maior concentração de angiotensina II, o que está ligado ao crescimento da musculatura lisa vascular em regiões que foram submetidas à angioplastia (76), com repercussão no remodelamento cardíaco (75), ao risco de desenvolver Doença Arterial Coronariana (DAC) e ao risco cardiovascular geral (77).

A presença do alelo D também pode estar relacionado à progressão da DRC, tendo em vista que maiores concentrações de AngII produzem hipertensão arterial mais elevada, e concomitantemente, o aumento da resistência da arteríola glomerular eferente, o que desestabiliza a taxa de FG (19), que pode estar ligada à patogênese da progressão da DRC. O alelo D está ligado também há uma falha da ação da terapia renoprotetora (61), ou seja, a presença do alelo D está relacionada a uma pior resposta a tratamentos medicamentosos. O alelo D também pode ser responsável por um aumento nos casos de nefropatia diabética (77). Este aumento pode estar ligado ao aumento de AngII circulante, promovendo um aumento da vasoconstrição renal já aumentada pelo quadro da Diabetes (77).

3.3. Tratamento da DRC.

Atualmente existem tratamentos efetivos que reduzem a velocidade da perda da função renal e contribuem para a prevenção primária (28). São clássicos os estudos com ratos diabéticos albuminúricos que melhoraram com a inibição da ECA.

Assim, em pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 sem nefropatia um estudo revelou que, comparados com outros medicamentos anti-hipertensivos, o tratamento

com inibidor de enzima conversora da angiotensina (iECA), ao longo de um período de seguimento de 48 meses, diminuiu em 50% a ocorrência de albuminúria, um marcador de DRC (28). Entretanto, na realidade o curso natural da DRC ainda está apoiado na prevenção secundária. É de grande importância que a pressão arterial (PA) de pacientes com DRC seja controlada de forma rigorosa, pois isso minimizará a progressão da DRC e reduzirá o risco de doença cardiovascular (28, 78).

Atualmente, a hipertensão na DRC pode ser tratada com vários tipos de medicamentos e não é raro que dois ou mais agentes anti-hipertensivos sejam necessários para se atingir o controle ideal da PA. A classe de medicamentos bloqueadores do SRA é considerada especialmente importante da redução da velocidade de progressão da DRC, com vários estudos recentes mostrando que os inibidores de SRA efetivamente diminuem a progressão da DRC diabética e não diabética (28).

É importante ressaltar que como o declínio da função renal é lento, quanto mais precoce for a detecção da DRC, mais eficaz será o tratamento adequado. Uma das formas de tratamento a ser introduzidas nos estágios iniciais da DRC é o exercício físico que ajudaria, principalmente, no controle das comorbidades presentes em grande parte dos pacientes com DRC, como a hipertensão arterial (7). De fato, o exercício físico é muito aplicado para a redução dos níveis de pressão arterial e de glicemia em indivíduos hipertensos (79), diabéticos (79) e renais crônicos (79).

3.4. Exercício Aeróbico e DRC

O treinamento físico tem se estabelecido como um meio de prolongar a vida dos pacientes renais crônicos em função de sua ação na prevenção e no controle das doenças associadas à DRC como a hipertensão e a diabetes(79). De fato, a partir de 1980, as aplicações clínicas do exercício se expandiram a populações com vários tipos de doenças crônicas, como a doença renal (80). De maneira geral o sedentarismo é muito frequente em pacientes portadores de doenças crônicas, como nos renais. Nesses pacientes, o exercício físico tem sido estudado com o objetivo de prevenir, reduzir ou retardar da incapacitação desta população (81). Segundo Stump et al (79), a inatividade física contribui para o aumento do peso corporal, que por sua vez, desencadeia uma serie de comprometimentos dos vasos arteriais, como disfunção endotelial e diminuição de óxido nítrico, além de resistência insulínica, aumento das espécies reativas de oxigênio, aumento da atividade do Sistema Renina–Angiotensina e aumento da atividade simpática, elevando a pressão arterial e por consequência gerando um dano renal.

A recomendação do exercício para o tratamento não farmacológico de renais crônicos se apoia em efeitos já conhecidos, como redução da atividade nervosa simpática, diminuição da atividade do SRA, além de aumentar a biodisponibilidade de NO (79, 82), melhorando do fluxo sanguíneo renal, que, poderia contribuir para o retardo da progressão da doença.

3.4.1. Exercício e pressão arterial

Sabe-se que o exercício aeróbico agudo promove a hipotensão pós-exercício (HPE) (12, 13), que se caracteriza pela manutenção dos níveis de PA no período de recuperação pós-exercício inferiores aos observados no período que antecede o exercício(12).

A HPE, por si só, possui relevância clínica, pois apresenta magnitude significativa e perdura por grande parte do dia (83). Esta HPE pode variar na sua magnitude e duração devido as diferentes características do exercício empregado (duração, intensidade, gasto energético e massa muscular envolvida). A magnitude e duração da HPE pode sofrer variações devido as diferentes populações estudadas, tendo sido observadas em normotensos (9, 11, 84), hipertensos (10, 83, 85) e pacientes com DRC (45, 86, 87).

Na DRC o exercício promove a HPE devido a redução da atividade simpática(45), ação de substâncias locais como óxido nítrico (12, 88, 89), necessidade de vasodilatação da pele para eliminação de calor (12, 88, 89), diminuição da sensibilidade alfa-adrenérgica (12, 89) e diminuição das concentrações de angiotensina II (16).

3.4.2. Exercício e atividade nervosa

Como está bem demonstrado na literatura o exercício físico aeróbico reduz a atividade simpática. Desta forma o exercício pode ser uma estratégia eficiente na diminuição da ativação simpática, porém este efeito foi pouco estudado na DRC.

O exercício tem se mostrado um efetivo meio de redução da atividade do SNS (85, 88, 90), e uma importante estratégia na diminuição dos efeitos das doenças de base e comorbidades como hipertensão e diabetes. Em um estudo recente Aprille et al (45) analisaram a atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia em pacientes com DRC estágio 2 e 3 após uma sessão aguda de exercício aeróbico à 50% do VO_2 pico. Os resultados mostram diminuição da atividade nervosa simpática muscular pós exercício aeróbio, além de diminuição da pressão arterial evidenciando assim uma ação benéfica do exercício na redução da SNS pós exercício em pacientes com DRC. Porém não se sabe se esta redução da atividade do SNS está acompanhada da redução da atividade do SRA e de atenuação dos marcadores inflamatórios de pacientes com DRC.

3.4.3. Exercício Físico e Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A redistribuição de sangue durante o exercício se caracteriza por grande aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa e redução na área esplâncnica (91-95). Esta redistribuição de fluxo sanguíneo é induzida em parte por aumento da atividade nervosa simpática, o que desencadeia a ativação do sistema SRA durante o exercício (96). Esta ativação aumentada do SRA se mantém imediatamente após o término do exercício (96).

Porém, o estudo de Ciamponi et al. (97) mostrou que pós-treinamento aeróbico, ratos SHR apresentavam a expressão dos receptores da AngII reduzida e que este efeito pode estar envolvido numa melhora no *Clearance* de Creatinina, atenuação da pressão arterial e melhora do fluxo sanguíneo (97). No mesmo estudo verificou-se que a atividade

simpática pós-treinamento estava reduzida, o que resultaria, presumivelmente, um aumento da dilatação arterial nos vasos renais (97). Entretanto, ainda é pouco conhecido o efeito de uma sessão de exercício aeróbico e a ativação do SRA. Assim, especula-se que após uma sessão aguda de exercício aeróbico a ativação do SRA possa estar diminuída.

3.4.4. Exercício e estado inflamatório

O exercício regular reduz o risco de doenças crônicas e metabólicas, em parte porque exerce efeitos antiinflamatórios. Estes efeitos podem ocorrer mediante redução de tecido adiposo visceral, com consequente diminuição na liberação de adipocinas, e na indução de um ambiente anti-inflamatório obtido em com cada sessão de exercício (98). O exercício físico pode induzir uma resposta inflamatória, através de aumentos nos níveis séricos de IL-1, TNF- α e da citocina responsiva IL-6, seguido pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, e de IL-1ra, sTNF-r2, que são inibidores das citocinas pró-inflamatórias (99).

A IL-6 aumenta de forma exponencial em resposta ao exercício e diminui no período pós-exercício. A magnitude na qual ocorre aumentos plasmáticos de IL-6 está relacionada com a duração do exercício, já que o RNAm da IL-6 é regulado pela contração muscular e, portanto, a taxa de transcrição deste gene é potencializada pelo exercício. No entanto, alguns fatores estimulam a liberação de IL-6 entre eles: alterações na homeostase do cálcio, baixos níveis de glicogênio muscular e aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (100).

Este mecanismo está associado com a estimulação da via Proteína kinase ativada por AMP (AMPK), que é aumentada através da IL-6. Sugere que a ativação da AMPK no tecido muscular depende da IL-6. A atividade da AMPK estimula vários mecanismos, que aumentam a geração de ATP, incluindo oxidação de ácidos graxos e transporte de glicose na musculatura esquelética (101).

O efeito do exercício físico é considerado como antiinflamatório pelas seguintes evidências: inibe a produção de fatores pró- inflamatórios como TNF- α e IL-1B, estimula a produção de IL-1ra e IL-10, induz a liberação de receptores solúveis de TNF- α e ainda induz a expressão de diversas proteínas com propriedades antiinflamatórias, portanto o efeito em longo prazo do exercício pode ser atribuído a resposta antiinflamatória que ele proporciona, a qual é mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético (101).

3.4.5. Exercício e polimorfismo gênico do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Sabe-se que indivíduos com o genótipo homozigótico II ou ID apresentam maior desempenho aeróbico e maior eficiência muscular esquelética pré e pós treinamento. Outro importante dado é um menor VO_{2pico} nos indivíduos que eram homozigotos DD pré e pós-treinamento(102). Além disso, houve queda da pressão arterial após uma sessão de exercício, observando-se hipotensão pós-exercício, que foi mais acentuada nos indivíduos homozigotos II e heterozigotos ID que nos indivíduos homozigotos DD (103). Essa hipotensão menos evidente em indivíduos homozigotos DD pode estar relacionada a maior quantidade circulante de AngII (103).

Sabe-se que o alelo I está relacionado a melhor vasodilatação endotélio-dependente (104, 105) e a uma percentagem mais elevada das fibras musculares do tipo I (103), sugerindo, portanto, que os portadores do genótipo II apresentariam respostas cardiovasculares mais expressivas, como hipotensão pós exercício mais acentuada (103).

4. HIPÓTESE

Hipotetizamos que após uma sessão de exercício aeróbico:

- 1- A pressão arterial terá redução maior nos pacientes com DRC
- 2- A Variabilidade da FC estará aumentada e a variabilidade da pressão arterial diminuída, mais acentuadamente, nos indivíduos com DRC.
- 3- Os níveis dos marcadores pró-inflamatórios estarão diminuídos e dos marcadores antiinflamatórios aumentados mais acentuadamente nos indivíduos com DRC
- 4- Os portadores do polimorfismo do gene da ECA DD apresentarão respostas hemodinâmicas e neurais atenuadas.

5. OBJETIVO

Avaliar, em pacientes com DRC – estágio III (*clearance* de creatinina entre 30 a 59 ml/min/1,73m²) e em indivíduos saudáveis, portadores de polimorfismo do gene da ECA, o efeito de uma sessão de exercício aeróbico sobre a pressão arterial, o sistema renina-angiotensina, a modulação simpática cardiovascular e estado inflamatório.

5.1. Objetivo Específico

Avaliar em pacientes com DRC – estágio III:

- 1- Efeito de uma sessão de exercício aeróbico sobre a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), variabilidade da frequência cardíaca (VFC), variabilidade da pressão arterial (VPA) e marcadores inflamatórios;
- 2 – Comparar o comportamento das variáveis acima após a sessão de exercício aeróbico entre indivíduos com DRC e saudáveis;
- 3- Avaliar o comportamento das variáveis supracitadas após sessão de exercício aeróbico entre DRC e saudáveis com diferentes polimorfismos do gene da ECA.

6. MÉTODO

6.1. Casuística

Inicialmente foi realizado o cálculo amostral para verificar o tamanho da amostra necessária para genotipagem e posterior participação na sessão experimental. Foi calculado que 108 pacientes com DRC e 108 indivíduos saudáveis seriam necessário para a realização desse trabalho.

Foram genotipados 88 indivíduos para posterior seleção para a sessão experimental.

Depois da verificação do polimorfismo presente, foram selecionados indivíduos com DRC de ambos os sexos, recrutados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e indivíduos saudáveis. Depois de passar por uma triagem pré-participação e serem informados das avaliações e dos procedimentos, os indivíduos que aceitaram o convite para participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Como critérios de inclusão no estudo, os indivíduos com DRC apresentaram: 1- idade: maior de 30 e menor que 70 anos; 2- *Clearance* de Creatinina entre 30 a 59 ml/min/1,73m²; 3- IMC abaixo de 35 Kg/m²; 4- PAS e PAD abaixo de 160 e 105 mmHg, respectivamente e 5- Ausência de problemas osteomioarticulares e cardiovasculares que impediriam a prática do exercício aeróbico.

Como critérios de exclusão: 1 - indivíduos que apresentaram nas avaliações iniciais arritmias complexas ou isquemia durante o teste de esforço que contraindicam a realização da atividade; 2 - betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio não diidropiridínicos; 3 - modificação do tratamento medicamentoso durante o período de testes.

Os indivíduos saudáveis apresentaram 1-idade: maior que 30 anos e menor que 70 anos; 2- *Clearance* de Creatinina normal (120 ml/min/1,73m²); 3-IMC abaixo de 35 Kg/m²; 4- PAS e PAD abaixo de 140 e 90 mmHg, respectivamente e 5- Ausência de problemas osteomioarticulares e cardiovasculares que impediriam a pratica do exercício aeróbico.

6.2. Triagem Pré Participação

6.2.1. Genotipagem

Os experimentos de genotipagem foram realizados no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício da E EFE-USP.

Extração do DNA:

A extração do DNA foi realizada mediante a coleta de 8ml de sangue periférico, coletado em tubo contendo EDTA. As amostras foram posteriormente transferida para um tubo de 50 ml, onde foi adicionado 10 ml de tampão A (1mM NH_4HCO_3), agitado (Vortex), deixado a 4°C durante 10 minutos e posteriormente centrifugado a 3000 RPM por 10 minutos a 4°C. O sistema de lavagem consistiu no descarte do sobrenadante, seguindo da adição de 20 ml de tampão A e ressuspensão do sedimento leucocitário por meio da agitação (Vortex). Esse material foi guardado a 4°C durante 10 minutos e centrifugado a 4°C por 10 minutos a 3000 rpm.

Para a análise, foi descartado mais uma vez o sobrenadante, ressuspensão os sedimentos leucocitários em 3 ml de tampão B (10 mM Tris-HCL pH 8,0, 400mM NaCl, 2mM NaEDTA pH 8,0) + 200 microlitros de SDS 10% + 500 microlitros de tampão C com proteinase K {2 microlitros de proteinase K 20 mg/ml diluída em 5 ml de tampão C (50 microlitros de SDS 10%, 2 microlitros de NaEDTA 0,5 M pH 8,0, 488 ml de água destilada). Em seguida, esse material foi deixado a 37° C de 12 a 18 horas.

Para a precipitação foi adicionado 1 ml de solução D (NaCl 6M), misturado vigorosamente durante 1 minuto (Vortex), seguido de centrifugação de 3000 rpm por 20 minutos a 4°C e o sobrenadante transferido para um tubo de 15 ml.

Esse procedimento foi conduzido dentro de um isopor contendo gelo seco. Foi então, adicionado 1 volume de etanol a 100% (mantido a -20°C), o DNA foi “pescado”, precipitado e transferido para um tubo de 1,5 ml de etanol 70% (mantido a -20°C). Posteriormente, foi centrifugado a 13.500 rpm por 15 minutos a 4°C, descartando o sobrenadante e deixando secar o tubo em temperatura ambiente. Finalizando, o sedimento (DNA) foi ressuspendido em 1ml de TE 1X (10mM Tris-HCL pH 8,0, 1mM EDTA pH 8,0). Após completa dissolução, o DNA 50X foi diluído em TX 1X e feita a leitura em densidade óptica a 260 nM.

Determinação do genótipo da ECA:

Os alelos D e I foram identificados por meio da reação de PCR dos respectivos fragmentos provenientes do íntron 16 do gene da ECA e visualizados em eletroforese. Após a extração do DNA, uma solução contendo 1 µM de *primers*, 200 µM desoxinucleotídeo trifosfato, 1,3 mM cloreto de magnésio, 50 mM cloreto de potássio, 10 mM tris – HCL (pH 8,4 a 25°C), 0,1% Triton X-100 e 0,35 unidades de *thermus aquaticus* DNA polimerase. Foi usado um par de *primer* para amplificar os alelos D e I, resultado em 319-pb (pares de bases) e 597-pb *amplicons*, respectivamente (hace 3s, 5'GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT3':hace3as,5'GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC3'). A reação de PCR em termociclador consiste na desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 56°C por 45 minutos e extensão a 72°C por 7 minutos. Após a adição de 5 µl de tampão (*loading buffer*), 7 µl da mistura foi adicionado em gel de agarose a 1% contendo 40 mM tris acetato, 2mM EDTA e 1 micrograma de brometo de etídeo por mL de solução. O produto da amplificação dos alelos D e I foram identificados por de trasluminância ultravioleta (figura 1).

Devido ao fato do alelo D em amostra heterozigotas ser preferencialmente amplificados, cada amostra inicialmente genotipada com DD foi comumente submetida a uma segunda e independente amplificação com um par de *primers* que reconhece uma sequência específica de inserção $5'$ TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC $3'$; $5'$ TCGCCAGCCCTCCCATGCCCCATAA $3'$), com idênticas condições de PCR, exceto para temperatura de anelamento – 67°C .

Figura 2. Amplificação dos alelos D e I por trasluminância ultravioleta

6.2.2. Avaliação Clínica

Todos os indivíduos foram previamente avaliados por um médico do Ambulatório de DRC do HCFMUSP, com o auxílio de um pesquisador vinculado ao projeto. Nesta

triagem, foram levantados o histórico de saúde e o uso de medicamentos. Os indivíduos que preencherem os critérios, foram instruídos a não modificarem a medicação (tipo e dose) e também não pararem de usá-la durante todo o estudo.

6.2.3. Avaliação da Pressão Arterial

A PA dos indivíduos em uso da medicação regular foi medida em ambos os membros superiores, utilizando o método auscultatório, com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de PAS e PAD, respectivamente. As medidas foram realizadas com os indivíduos sentados em repouso por pelo menos 5 minutos. A PA foi medida várias vezes até que se obtenha 3 valores consecutivos com diferença inferior a 5 mmHg. Esta medida foi realizada nos dois braços e o procedimento foi repetido em duas visitas em dias distintos. Para a definição do valor da PA, foi calculada a média das seis medidas válidas em cada braço e foram considerados os valores obtidos no braço com maior PA.

6.2.4. Teste ergoespiométrico

Para a avaliação da condição de saúde cardiovascular, medição do consumo pico de oxigênio e cálculo da potência que foi utilizada nas sessões experimentais, os voluntários foram submetidos a um teste ergoespiométrico máximo, realizado em cicloergômetro (Lode Corival B. V. Medical Thecnology – Netherlands).

Os indivíduos foram instruídos a fazer uma refeição leve duas horas antes do teste e a não ingerir, neste dia, nenhum alimento que contenha cafeína ou outra substância que possa alterar a função cardiovascular. Além disso, foram instruídos a não realizar

exercícios físicos nas 48 horas que antecederem o teste, e a não ingerirem álcool nas 24h precedentes.

O teste foi iniciado com a execução de um eletrocardiograma de repouso (Cardioperfect, MD) com o registro simultâneo das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVF, aVR, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Em seguida, o esforço foi realizado seguindo-se um protocolo escalonado com incremento de 30 Watts a cada 3 min até a exaustão. Os critérios adotados para a interrupção do teste foram os seguintes: cansaço físico intenso (caracterizado pela impossibilidade do voluntário em manter a velocidade de 60 rotações por minuto), problemas de saúde que impeçam a continuidade do teste como, por exemplo, PAS maior que 260mmHg e/ou PAD maior que 120mmHg ou ainda alterações eletrocardiográficas relacionadas a doenças cardiovasculares, seguindo-se as recomendações das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (2010). Durante o teste, a FC e a onda eletrocardiográfica foram continuamente monitoradas e registradas ao final dos 3 min de repouso sentado e a cada 3 min durante o teste. A PA foi medida pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, imediatamente antes do registro da FC. O consumo de oxigênio foi continuamente medido a cada ciclo respiratório por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX - ULTIMA™)

A análise da condição de saúde dos voluntários foi feita por um médico com base em exame clínico e na análise dos eletrocardiogramas de repouso e exercício. Foram excluídos, os voluntários que apresentarem alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardiovasculares.

A potência aeróbica foi avaliada pelo consumo de pico de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), identificado pelo valor mais alto do consumo de oxigênio atingido durante o teste, em média de 30s. Foram excluídos, os indivíduos que praticarem atividade física regularmente (mais de 2 vezes por semana) ou que atingirem uma potência aeróbica máxima acima de 120% do esperado, que foi calculado através da fórmula proposta por Wasserman, onde: $\text{VO}_{2\text{pico}} \text{ estimado } (\text{ml.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}) = \text{Peso} * (50,72 - 0,372 * \text{Idade})$ para homens.

6.3. Intervenções nas Sessões experimentais

6.3.1. Sessão de Exercício

Foi realizada uma sessão de 45 minutos de exercício físico no cicloergômetro (Corival Cycle) em 50% do $\text{VO}_{2 \text{ pico}}$, mantendo-se uma velocidade de 60 rpm. Essa sessão foi precedida de 7 minutos de repouso sentado no cicloergômetro e 3 minutos de aquecimento com a potência equivalente a 50% da que foi utilizada durante o exercício. Após o exercício, foi realizada uma recuperação ativa de 2 minutos, sendo que no primeiro minuto a potência foi reduzida pela metade e no segundo minuto a potência foi zero. O protocolo foi finalizado com 3 minutos de recuperação passiva na posição sentada no cicloergômetro. Para o cálculo da potência necessária para se atingir 50% $\text{VO}_{2 \text{ pico}}$ de cada voluntário, foi utilizada a regressão linear dos dados de potência e VO_2 obtidos no teste ergoespirométrico máximo realizado anteriormente.

6.3.2 Sessão Repouso

Na sessão repouso, os indivíduos foram posicionados no cicloergômetro e nele permaneceram por um período de 45 min. Este período é exatamente o mesmo da sessão de exercício aeróbico.

6.4. Medidas nas Sessões experimentais

6.4.1. Pressão Arterial Auscultatória

A medida auscultatória da PA foi realizada no braço dominante do indivíduo, utilizando-se uma coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de PAS e PAD, respectivamente. Esta medida foi sempre realizada pelo mesmo observador experiente. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela seguinte fórmula: $PAM = (PAS - PAD) / 3 + PAD$. Somente executaram as sessões experimentais os indivíduos com PAS e PAD menores que 160 e 105 mmHg, respectivamente, no início da sessão.

6.4.2. Pressão Arterial Fotopletismográfica

Nas sessões experimentais, a medida fotopletismográfica da PA foi realizada no dedo médio da mão não dominante do indivíduo, por meio de um monitor automático fotopletismográfico (Finapres Medical Systems - Finometer Pro - Holanda), que obtém medidas da PA batimento a batimento. Previamente à utilização do equipamento, foi feita a calibração do equipamento de acordo com os procedimentos descritos pelo fabricante. O traçado da onda da PA foi digitalizado e gravado em microcomputador por meio do

programa WINDAQ DI720, com frequência de amostragem de 500 Hz, para posterior realização da análise espectral.

6.4.3. Frequência Cardíaca

A FC foi continuamente monitorada por um eletrocardiógrafo (TEB - M10 - Brasil). O traçado eletrocardiográfico foi digitalizado e gravado em microcomputador por meio do programa WINDAQ DI720, com frequência de amostragem de 500 Hz, para posterior realização da análise espectral.

6.4.4. Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (Pneumotrace II) posicionada no tórax do indivíduo. O sinal obtido com essa fita foi amplificado (UFI 1131 CA), digitalizado e gravado em microcomputador por meio do programa WINDAQ DI720, com uma frequência de amostragem de 500 Hz, para posterior realização da análise espectral.

6.4.5. Modulação autonômica do sistema cardiovascular

As modulações simpáticas e parassimpáticas do sistema cardiovascular foram avaliadas pela análise espectral das variabilidades da FC e da PA. Para isso, as ondas eletrocardiográficas, da respiração e da PA, que foram gravadas pelo sistema Windaq (AKRON, Windaq DI-720 – Ohio, Estados Unidos) foram analisadas pelo programa Heart Scope II (A.M.P.S LLC, Versão 1.3.0.3 – New York, USA). Esse programa forneceu os valores de intervalo R-R, PAS, PAD e respiração a cada ciclo cardíaco, gerando quatro séries temporais. Em seguida, esses sinais foram analisados no domínio da frequência pelo método autorregressivo. Para tanto, em seguimentos estacionários de 300

batimento das séries temporais, os parâmetros autorregressivos foram estimados pelo recurso de Levingson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida pelo critério de Akaike. Com esse procedimento, foi possível calcular o poder espectral total e quantificar a frequência central e o poder de cada componente relevante do espectro: banda de baixa e de alta frequências.

Para se avaliar a relação da variabilidade da FC com a da respiração foi realizada a coerência entre os picos de alta e baixa frequência das variabilidades desses sinais. Foram considerados picos de alta frequência, aqueles obtidos entre as frequências de 0,15 e 0,4Hz e que apresentaram coerência acima de 0,50 com a respiração. Na ocorrência de mais de um pico com essas características, os poderes espectrais foram somados e o valor final foi definido como o poder da banda de alta frequência (AF_{R-R}). Foram considerados picos de baixa frequência, aqueles observados entre 0,04 e 0,15Hz e que não apresentaram coerência superior a 0,50 com a respiração. Quando mais de um pico apresentou essas condições, os poderes espectrais foram somados para definir a banda de baixa frequência (BF_{R-R}). As bandas foram avaliadas em valores absolutos e normalizados. O processo de normalização de cada banda foi realizado dividindo-se o valor da banda pelo valor total do espectro, do qual foi subtraído o valor da banda de muito baixa frequência (MBF, <0,04Hz). O resultado foi, então, multiplicado por 100. Essa análise seguiu as recomendações do *Task Force* sobre o assunto (106).

O valor normalizado de AF_{R-R} foi considerado como representante da modulação parassimpática cardíaca, enquanto o valor normalizado de BF_{R-R} foi interpretado como decorrente, principalmente, da modulação simpática para o coração. A razão entre as bandas (BF/AF_{R-R}) foi considerada como o balanço simpatovagal cardíaco. A modulação

simpática vasomotora foi considerada pela análise dos valores absolutos da variância total e da banda de baixa frequência das variabilidades das PAS (BF_{PAS}) e PAD (BF_{PAD})(106).

A sensibilidade espontânea do barorreflexo (SBR) foi avaliada através do método sequencial utilizando-se o software Heart Scope II (A.M.P.S LLC, Versão 1.3.0.3, New York, USA). Esse método selecionou sequências de três ou mais batimentos consecutivos com mudanças no mesmo sentido da PAS (≥ 1 mmHg) e do intervalo cardíaco (≥ 4 ms). Em cada uma dessas sequências, foi calculada a equação de regressão linear e somente foram aceitas como relacionadas ao controle barorreflexo, as sequências com coeficiente de correlação igual ou maior que 0,8. Para cada sequência válida, foi calculada a inclinação da reta de regressão linear e a SBR foi calculada pelo valor médio de todas as inclinações válidas.

6.4.6 Dosagem de marcadores inflamatórios

As concentrações plasmáticas de IL-6, IL-10 e TNF-alfa foram medidas pelo método de ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*), utilizando-se, respectivamente, os kits: *interleukin-6 (human) Elisa Kit* (R&D Systems – Minnesota, Estados Unidos); *interleukin-10 (human) Elisa Kit* (R&D Systems – Minnesota, Estados Unidos); *Human TNF- α Immunoassay* (R&D Systems – Minnesota, Estados Unidos). Esses ensaios basearam-se na técnica de "sanduíche" de duplo anticorpo. Para a análise desses marcadores inflamatórios, cada um dos poços das placas de micropoços fornecidas com os kits foram revestidos com um anticorpo monoclonal de rato específico para esses marcadores.

Esses anticorpos se ligaram a qualquer IL-6, IL-10 e TNF- α introduzidos nos poços. Assim, as amostras foram incubadas na placa revestida com o anticorpo e a placa foi lavada antes da adição de um segundo anticorpo. Os dois anticorpos formaram um "sanduíche", ligando-se a diferentes locais sobre as moléculas dos marcadores inflamatórios avaliados. As concentrações de IL-6, IL-10 e TNF- α foram determinadas através da medição da atividade enzimática do segundo anticorpo. Para isso, após um período de tempo suficiente, a reação foi parada com ácido sulfúrico, formando um produto de cor rosa distinta, que foi medido a 490 nm. A intensidade da cor determinada espectofotometricamente foi diretamente proporcional à quantidade do segundo anticorpo ligado, que foi proporcional à concentração de IL-6, IL-10 e TNF- α . Essas análises foram realizadas no Laboratório de Biotecnologia da Uninove.

Figura 3. Esquema ilustrativo da sessão experimental

7. ANÁLISE DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises de normalidade da distribuição e homogeneidade de variância foram realizadas por meio dos testes de *Shapiro-Wilks* e *Levene*, respectivamente.

As comparações das características dos grupos (DRC e CON) no início do estudo foram feitas pelo teste *T-Student* para amostras independentes nas variáveis contínuas e pelo teste de Qui-quadrado nas categóricas.

Para avaliar o comportamento das variáveis hemodinâmicas na sessão repouso foi utilizado uma ANOVA de 2 fatores, tendo como fator independente o grupo (DRC e CON) e dependente o momento da coleta (início ou final da intervenção). Quando as ANOVAs detectaram diferenças significantes nos valores iniciais entre os grupos, a análise foi refeita usando-se uma ANCOVA e considerando-se os valores iniciais como covariadas. Em todas as ANOVAs, quando foi verificada interação significante, o teste de *post-hoc* de Newman-Keuls foi usado para localizar a diferença.

Para avaliar o comportamento das variáveis hemodinâmicas na sessão exercício foi utilizado uma ANOVA de 2 fatores, tendo como fator independente o grupo (DRC e CON) e dependente o momento da coleta (início ou final da intervenção). Quando as ANOVAs detectaram diferenças significantes nos valores iniciais entre os grupos, a análise foi refeita usando-se uma ANCOVA e considerando-se os valores iniciais como covariadas.

Para a avaliação das variáveis neurais da sessão controle e exercício foi utilizado uma ANOVA de 2 fatores, tendo como fator independente grupo (DRC e CON) e dependente o momento da coleta (início ou final da intervenção).

Para a avaliação dos marcadores inflamatórios da sessão controle e exercício foi utilizado uma ANOVA de 2 fatores, tendo como fator independente grupo (DRC e CON) e dependente o momento da coleta (início ou final da intervenção).

Em todas as ANOVAs, quando foi verificada interação significativa, o teste de *post-hoc* de Newman-Keuls foi usado para localizar a diferença.

O valor de $P \leq 0,05$ foi considerado como significativo em todas as análises. Os dados estão apresentados em média $\pm$ desvio padrão.

Além das análises anteriores, para cada variável hemodinâmica e de marcadores inflamatórios foi calculado o efeito real do exercício. O cálculo do efeito real do exercício avalia a capacidade total que o exercício tem sobre cada variável avaliada descontando o comportamento em repouso e é feito através do seguinte cálculo: [(pós – pré exercício) – (pós – pré repouso)]. Os efeitos reais calculados para cada grupo foram comparados pelo teste-t para amostras não dependentes.

8.RESULTADOS

O fluxograma da participação dos indivíduos no estudo está apresentado na figura 3. Foram contatados 112 pacientes com DRC, > 30 anos, estagio 3 da DRC para participarem deste estudo. Desse total, 14 não tiveram interesse, 3 disseram que trabalhavam e não podiam participar, 3 moravam afastados do local de coleta e 4 dependiam de outra pessoa para participar por morar fora da cidade. Assim, 88 indivíduos aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esses indivíduos passaram pelos exames pré-participação e 26 foram excluídos por apresentarem os seguintes critérios de exclusão: 14 com PAS e/ou PAD acima de 160/105 mmHg; 8 por consumo de betabloqueador; 2 que interromperam o teste ergoespirométrico devido a alterações no ECG que contraindicavam a prática de exercício físico. Além disso, 2 desistiram de participar por problemas pessoais. 50 indivíduos com DRC apresentavam genótipo ID (heterozigoto) e não eram elegíveis para a participação do estudo. Assim, 12 indivíduos participaram das avaliações do estudo. No grupo controle 108 indivíduos aceitaram participar e assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esses indivíduos passaram pelos exames pré-participação e 33 foram excluídos por apresentarem os seguintes critérios de exclusão: 10 com PAS e/ou PAD acima de 160/105 mmHg; 15 por consumo de betabloqueador; 1 que interrompeu o teste ergoespirométrico devido a alterações no ECG que contraindicavam a prática de exercício físico. Além disso 7 desistiram de participar por problemas pessoais.

A figura 3 mostra o fluxograma de entrada dos pacientes.

Figura 4. Fluxograma de entrada dos participantes da pesquisa

Foram analisados para a genotipagem 108 indivíduos saudáveis e 88 indivíduos com DRC. Os dados de genotipagem estão na tabela 1.

Tabela 1. Número de indivíduos genotipados

Genótipo	Homens	Mulheres
II	22	27
DD	20	29
ID	43	55

Tabela 1. Número de indivíduos por genótipo analisado.

Após a genotipagem foram contatados para as sessões experimentais.

A tabela 2 mostra os dados com a característica da amostra estudada.

Tabela 2. Característica da amostra

	Variáveis	
	Grupo	
	<i>DRC</i>	<i>Controle</i>
<i>Idade (anos)</i>	55 ± 6,0	51 ± 5,1
<i>Peso (kg)</i>	70 ± 9,3	71 ± 11,7
<i>Estatutura (cm)</i>	1,61 ± 0,10	1,70 ± 0,08
<i>IMC (Kg/m²)</i>	26 ± 4,1	24 ± 3,0
<i>Carga de exercício (W)</i>	42 ± 10,3	55 ± 13,5#
<i>VO₂ pico (ml/Kg/min)</i>	22,5 ± 3,1	37,7 ± 3,7#
<i>Doença de base (%)</i>		
<i>Hipertensão</i>	80%	-
<i>Diabetes</i>	80%	-
<i>Rim Policístico</i>	8%	-
<i>Medicação</i>		
<i>IECA</i>	80%	-
<i>ARA</i>	50%	-
<i>BCC</i>	20%	-
<i>Diurético</i>	40%	-

Valores apresentados em média ± desvio padrão

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

ARA = antagonista do receptor da angiotensina

BCC = bloqueador de canal de cálcio

#diferença significativa entre os grupos estudados

Todos os indivíduos apresentaram idade, IMC e PA dentro dos critérios de inclusão do estudo. Houve diferença para as variáveis carga máxima do exercício e VO_2 pico, no qual o grupo com DRC apresentaram valores menores quando comparados com o grupo controle.

Nota-se que 80% das doenças de base desses pacientes são a hipertensão arterial e a diabetes. Todos os pacientes com DRC estavam utilizando algum medicamento anti-hipertensivo. O mais utilizado foram os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).

O grupo controle não apresentou nenhum tipo de doença e nem a utilização de medicamentos para combate a doenças do sistema cardiovascular ou renal.

8.1. Respostas hemodinâmicas ao exercício aeróbico agudo

As características hemodinâmicas iniciais estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Características hemodinâmicas pré-sessão de exercício aeróbico agudo.

Características hemodinâmicas			
	DRC	CON	P
PAS (mmHg)	136 ± 13	112 ± 9*	0,000
PAD (mmHg)	83 ± 8	73 ± 4*	0,003
PAM (mmHg)	93 ± 8	86 ± 5*	0,001
FC (bpm)	68 ± 6	68 ± 7	0,983
DP (mmHg*bpm)	9299 ± 1399	7076 ± 1056*	0,007

Dados = Média ± desvio padrão. PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – Frequência cardíaca; DP – Duplo produto. *Diferente do grupo DRC (P<0,05). DRC=Doença Renal Crônica; COM=Controle

Como observado na tabela 3 as variáveis do grupo DRC apresentaram valores superiores quando comparadas as do grupo controle.

O comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) é apresentada na figura 5.

Figura 5. Comportamento da PAS nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Para análise do comportamento da PAS foi aplicada análise de covariância ANCOVA devido as diferenças iniciais dos grupos estudados. Não houve interação entre o valor de $f = 4,49$ e o valor de $p = 0,06$.

No grupo DRC, na sessão repouso, houve aumento na PAS de 3 mmHg no período pós-intervenção quando comparado com o pré-intervenção. Na sessão exercício a PAS do grupo DRC houve redução significativa de 14 mmHg no período pós-exercício quando comparada ao pré exercício, denotando assim uma hipotensão pós-exercício (HPE) (figura 6). O comportamento foi semelhante no grupo CON, no qual na sessão repouso

houve aumento da PAS de 5 mmHg e na sessão exercício uma redução dos valores de PAS de 4 mmHg. Houve maior redução da PAS no grupo DRC quando comparado com o grupo CON.

Figura 6. Delta das respostas da PAS nas diferentes sessões de intervenção *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O comportamento da pressão arterial diastólica PAD é apresentado na figura 7.

Figura 7. Comportamento da PAD nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha contínuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha contínua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Para análise do comportamento da PAD foi aplicada análise de covariância ANCOVA devido as diferenças iniciais dos grupos estudados. Não houve interação entre o valor de $f = 4,71$ e o valor de $p = 0,056$.

O grupo DRC apresentou um aumento da PAD de 4 mmHg no pós-intervenção quando comparado com o pré-intervenção na sessão repouso. Na sessão exercício a PAD do grupo DRC teve uma redução de 4 mmHg no período pós exercício quando comparada ao pré-exercício. O comportamento foi semelhante no grupo controle, no qual na sessão

repouso houve aumento da PAD de 4 mmHg e na sessão exercício redução dos valores de PAD de 1 mmHg.

Figura 8. Delta das respostas da PAD nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O comportamento da pressão arterial diastólica PAM é apresentado na figura 9.

Figura 9. Comportamento da PAM nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolhas pretas linha contínuas; grupo controle exercício (CON E) bolhas pretas linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha contínua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Para análise do comportamento da PAM foi aplicada análise de covariância ANCOVA devido as diferenças iniciais dos grupos estudados. Não houve interação entre o valor de $f = 5,64$ e o valor de $p = 0,061$.

O grupo DRC apresentou aumento da PAM pós-intervenção de 6 mmHg quando comparado com período pré-intervenção na sessão repouso. Na sessão exercício a PAM o grupo DRC teve redução de 7 mmHg no pós-exercício quando comparada ao pré-exercício. O comportamento foi semelhante no grupo CON, no qual na sessão repouso houve um pequeno aumento da PAM de 4 mmHg e na sessão exercício uma redução dos valores de PAM de 2 mmHg.

Figura 10. Delta das respostas da PAM nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O comportamento da frequência cardíaca (FC) é apresentado na figura 11.

Figura 11. Comportamento da FC nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolinhas pretas linha contínuas; grupo controle exercício (CON E) bolinhas pretas linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha contínua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

A FC não apresentou diferença inicial entre os grupos estudados. No grupo DRC não houve diferença na FC entre o pré e o pós-intervenção da sessão repouso. Na sessão exercício houve aumento no período pós-intervenção quando comparado com o pré-sessão. O comportamento foi semelhante no grupo CON.

Figura 12. Delta das respostas da FC nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O comportamento do Duplo Produto (DP) está apresentado na figura 13.

Figura 13. Comportamento da DP nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolhas negras linha contínuas; grupo controle exercício (CON E) bolhas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha contínua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

Para análise do comportamento do DP foi aplicada análise de covariância ANCOVA devido as diferenças iniciais dos grupos estudados. Não houve interação entre o valor de $f = 4,38$ e o valor de $p = 0,07$.

O grupo DRC apresentou aumento do DP pós-intervenção de quando comparado com o pré-intervenção na sessão repouso. Na sessão exercício houve uma redução no DP do grupo DRC no pós-exercício quando comparada ao pré-exercício. Já no grupo CON

houve aumento do DP nos dois dias de intervenção, sendo maior aumento na sessão exercício.

Figura 14. Delta das respostas do DP nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O efeito real do exercício obtido pelo cálculo: [(pós – pré exercício) – (pós – pré repouso)] é apresentado na tabela 4.

Tabela 4. Efeito real do exercício nas variáveis hemodinâmicas.

Efeito real do exercício			
	DRC	CON	P
PAS (mmHg)	-17 ± 7	-9 ± 3#	0,001
PAD (mmHg)	-8 ± 4	-5 ± 2	0,1
PAM (mmHg)	-13 ± 2	-6 ± 2#	0,000
FC (bpm)	5 ± 3	9 ± 7	0,1
DP (mmHg*bpm)	-628 ± 572	355 ± 697#	0,003

Dados = Média ± desvio padrão. PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – Frequência cardíaca; DP – Duplo produto. #Diferente do grupo DRC (P<0,05).

O efeito real do exercício na PAS foi de redução de 17 mmHg no grupo DRC e de redução de 9 mmHg no grupo CON, sendo essa redução acentuada no grupo DRC quando comparada com o grupo controle. Houve diferença significativa entre os grupos. Na PAD o efeito real foi de redução de 8 mmHg no grupo DRC e de 5 no grupo controle sem diferença significativa entre os grupos. Na PAM o efeito real foi de redução de 13 mmHg no grupo DRC e redução de 6 mmHg no grupo controle, sendo essa redução mais acentuada no grupo DRC. Houve diferença significativa entre os grupos. Na FC o efeito real foi de aumento de 5 bpm no grupo DRC e aumento de 9 bpm no grupo controle. No

DP o efeito real promoveu redução de 626 mmHg*bpm no grupo com DRC e aumento de 355 mmHg*bpm no grupo controle, apresentando assim uma diferença significativa entre os grupos estudados.

As respostas dos diferentes genótipos nos dois grupos na sessão repouso estão expostas na tabela 5.

Tabela 5. Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão repouso.

Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão repouso								
	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
PAS (mmHg)	143± 14	146± 14	129± 8	132± 6	114± 13#	118± 14#	109±3#	113± 4#
PAD (mmHg)	85± 8	88± 6	80± 6	84± 4	73± 4	77± 4	72± 4	76± 4
PAM (mmHg)	103± 12	107± 10	96± 6	101± 5	86± 7	91± 7	84± 2	89± 4
FC (bpm)	63± 7	64± 8	71± 5	71± 6	66± 6	65± 4	70± 8	71± 8

Dados = Média ± desvio padrão. PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – Frequência cardíaca. #Diferente do grupo DRC; *Diferente entre o grupo (P<0,05).

Não houve diferença significativa nas variáveis hemodinâmicas do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas variáveis hemodinâmicas do grupo controle e genótipos DD e II na sessão repouso.

As respostas dos diferentes genótipos nos dois grupos na sessão repouso estão expostas na tabela 6.

Tabela 6. Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão exercício

Respostas dos genótipos DD e II nas variáveis hemodinâmicas na sessão exercício

	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
PAS (mmHg)	143± 15	125± 14*	128± 8	116± 4*	113± 13#	109± 13*#	107±3#	105± 3*#
PAD (mmHg)	86± 5	82± 4	83± 3	80± 3	72± 3#	72± 3#	73± 2#	73± 3#
PAM (mmHg)	104± 9	95± 8*	98± 4	92± 3*	86± 6#	84± 6#	85± 2#	83± 4#
FC (bpm)	63± 8	69± 11	68± 4	73± 6	65± 6	75± 10	71± 10	78± 11

Dados = Média ± desvio padrão. PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – Frequência cardíaca. #Diferente do grupo DRC; *Diferente entre o grupo (P<0,05).

Não houve diferença significativa nas variáveis hemodinâmicas do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas variáveis hemodinâmicas do grupo controle e genótipos DD e II na sessão exercício.

Tabela 7. Efeito real do exercício nas variáveis hemodinâmicas nos diferentes genótipos dos grupos estudados.

Efeito real do exercício				
	DRC DD	DRC II	COM DD	COM II
PAS (mmHg)	-21 ± 8	-14 ± 3	-9 ± 3#	-7 ± 3#
PAD (mmHg)	-7 ± 2	-7 ± 5	-5 ± 1	-5 ± 3
PAM (mmHg)	-12 ± 3	-11 ± 3	-6 ± 1#	-5 ± 3#
FC (bpm)	5 ± 3	4 ± 4	10 ± 9	6 ± 3
DP (mmHg*bpm)	-737 ± 777	-518 ± 323	514 ± 870#	195 ± 521#

Dados = Média ± desvio padrão. PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – Frequência cardíaca; DP – Duplo produto. #Diferente do grupo DRC; *Diferente entre o grupo (P<0,05).

O efeito real do exercício não apresentou diferenças significativas entre grupo DRC com genótipo DD e grupo DRC com genótipo II. O resultado foi semelhante no grupo controle. Porém, houve diferença significativa entre o grupo DRC e grupo controle com genótipos DD e II.

Sumarizando os resultados das variáveis hemodinâmicas encontramos que uma sessão de exercício agudo promoveu maior redução da PAS, PAD, PAM e DP no grupo DRC. O efeito real do exercício foi maior na PAS, PAM e DP no grupo DRC quando comparado ao grupo controle.

8.2. Respostas neurais ao exercício aeróbico agudo

Os resultados das respostas neurais obtidos na sessão repouso estão contidos na tabela 8.

Tabela 8. Respostas neurais na sessão repouso

Variáveis neurais na sessão repouso				
	DRC		CON	
	Pré	Pós	Pré	Pós
VT _{R-R} (ms ²)	724 ± 383	745 ± 400	2451 ± 2754	2015 ± 2521#
BF _{R-R} (un)	30,6 ± 9,8	29,1 ± 11,5	50,5 ± 21,7	64,2 ± 16#
AF _{R-R} (un)	59,2 ± 12,5	56,9 ± 16,5	42,7 ± 17,2	30,6 ± 17,4#
BF/AF _{R-R} (un)	0,61 ± 0,31	0,95 ± 0,98	1,09 ± 0,66	2,29 ± 2,08
BF _{PAS} mmHg ²	6,21 ± 3,83	8,24 ± 4,82	16,00 ± 13,25	22,00 ± 25,07#
SBR (ms/mmHg)	4,82 ± 1,17	5,01 ± 1,41	7,96 ± 3,46	7,79 ± 3,04#

Dados = Média ± desvio padrão. R-R – Intervalo R-R; VT – Variância total; BF – Banda de baixa frequência; AF – Banda de alta frequência; PAS – Pressão arterial sistólica; SBR – Sensibilidade barorreflexa.
*Diferente do pré no mesmo grupo (P<0,05); #Diferente do CON na mesma fase do estudo.

Como se observa na tabela 8 os valores de variância total foram diferentes entre os grupos no início e após a intervenção, sendo maior no grupo controle.

Na banda de baixa frequência (BF_{R-R}) houve diferença entre os grupos no período pré-intervenção e após a intervenção os valores não se modificaram, mantendo a diferença inicial. Na banda de alta frequência (AF_{R-R}) houve diferença no pré-intervenção entre os diferentes grupos estudados. Após a intervenção houve manutenção dos valores iniciais nos dois grupos analisados, mantendo-se assim a diferença inicial. A análise do balanço simpatovagal não mostrou diferença significativa entre os grupos no período pré-sessão controle e após a intervenção não houve alteração significativa do balanço simpatovagal nos dois grupos.

Na banda de baixa frequência da PAS (BF_{PAS}) houve uma diferença entre grupos no pré-intervenção, no qual a variabilidade da pressão se encontrava menor no grupo DRC quando comparado com o grupo controle. Após a intervenção a modulação se manteve semelhante nos dois grupos.

Na sensibilidade barorreflexa não houve diferença inicial entre os dois grupos no pré-intervenção. Após a intervenção os dois grupos mantiveram sua sensibilidade sem diferença significativa entre o pré e entre os grupos.

Os resultados das respostas neurais da sessão exercício estão contidos na tabela 9.

Tabela 9. Respostas neurais na sessão exercício

Variáveis neurais na sessão exercício				
	DRC		CON	
	Pré	Pós	Pré	Pós
VT _{R-R} (ms ²)	792 ± 435	884 ± 837	2229 ± 1656	3139 ± 2521*#
BF _{R-R} (un)	34 ± 13	69 ± 13*	50 ± 20#	74 ± 16
AF _{R-R} (un)	51 ± 20	28 ± 20	43 ± 20	19 ± 12
BF/AF _{R-R} (un)	1,46 ± 1,82	13,77 ± 10,95*	6,00 ± 14,23	11,00 ± 17,62*
BF _{PAS} mmHg ²	4,74 ± 1,88	14,86 ± 4,46	30,00 ± 24,55	43,00 ± 36,15*#
SBR (ms/mmHg)	5,13 ± 1,06	4,91 ± 1,19	7,19 ± 2,42#	6,76 ± 3,36

Dados = Média ± desvio padrão. R-R – Intervalo R-R; VT – Variância total; BF – Banda de baixa frequência; AF – Banda de alta frequência; PAS – Pressão arterial sistólica; SBR – Sensibilidade barorreflexa. *Diferente do pré no mesmo grupo (P<0,05); #Diferente do CON na mesma fase do estudo.

Como se observa na tabela 9 os valores de variância total aumentaram pós-sessão de exercício nos dois grupos analisados. Nota-se que este aumento é menos expressivo no grupo DRC quando comparado ao grupo controle.

Na banda de baixa frequência (BF_{R-R}) os valores iniciais eram estatisticamente diferentes entre os grupos estudados, porém após a intervenção ambos os grupos aumentaram a modulação. Este aumento na modulação foi maior no grupo DRC quando comparado

com o grupo controle. Na banda de alta frequência (AF_{R-R}) não houve diferença no pré-sessão de exercício. Após o exercício houve uma diminuição semelhante nos dois grupos analisados. Na análise do balanço simpatovagal não houve diferença entre os grupos na pré-sessão de exercício. Após o exercício houve aumento significativo do balanço nos dois grupos, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

Na baixa frequência da PAS (BF_{PAS}) houve uma diferença entre grupos na pré-sessão de exercício, no qual a variabilidade da pressão se encontrava menor no grupo DRC quando comparado com o grupo controle. Após o exercício a modulação aumentou nos dois grupos, sendo que este aumento foi maior no grupo controle.

Na sensibilidade barorreflexa houve diferença inicial entre os dois grupos no pré-sessão de exercício. Após a sessão de exercício os dois grupos diminuíram sua sensibilidade, porém sem diferença significativa com se apresentava no pré-exercício.

Sumarizando os resultados das variáveis neurais encontramos que o exercício agudo promoveu aumento da variância total, aumento da modulação de banda de baixa frequência, aumento do balanço simpatovagal, aumento da variabilidade da pressão arterial no grupo DRC.

Os resultados das respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão repouso estão contidos na tabela 10.

Tabela 10. Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão repouso

Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão repouso								
	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
VT _{R-R} (ms ²)	593±213	573±138	828±478	967±527	1866±1394#	1913±1453#	3035±3778#	2136±1992#
BF _{R-R} (un)	28,9±11	22,4±10	32,9±9	34,4±10	45,8±20#	68,8±18#	55,1±24#	59,6±22#
AF _{R-R} (un)	63,9±16	55,4±23	55,5±8	58,0±11	45,5±13#	27,4±14#	39,9±21#	34,4±22#
BF/AF _{R-R} (un)	0,6±0,4	1,3±1,4	0,5±0,2	0,6±0,2	1,2±0,8	3,4±2,2	0,9±0,3	0,8±0,3
BF _{PAS} (mmHg ²)	4,3±4,5	6,6±5,3	7,7±2,7	9,5±4,4	11±14#	21±32#	19±1#1	21±17#
SBR(ms/mmHg)	4,3±1,5	4,3±1,8	4,8±0,9	4,7±1,6	7,1±4,2#	8,2±2,5#	6,0±4,3#	6,1±3,8#

Dados = Média ± desvio padrão. R-R – Intervalo R-R; VT – Variância total; BF – Banda de baixa frequência; AF – Banda de alta frequência; PAS – Pressão arterial sistólica; SBR – Sensibilidade barorreflexa. *Diferente do pré no mesmo grupo (P<0,05); #Diferente do CON na mesma fase do estudo; &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.

Não houve diferença significativa nas variáveis neurais do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas variáveis hemodinâmicas do grupo controle e genótipos DD e II na sessão repouso.

Os resultados das respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão exercício estão contidos na tabela 11.

Tabela 11. Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão exercício

Respostas neurais e dos diferentes polimorfismos da sessão exercício								
	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
VT _{R-R} (ms ²)	1513±983	1781±991	531±442	631±215	2123±961#	2908±2142#	2335±2285#	3369±3095#
BF _{R-R} (un)	35,3±11	69±9*	35±16	71,5±17*	49,1±13#	83,2±17*	51,1±27#	65±10*
AF _{R-R} (un)	61,5±11	35,9±21*	44,3±26	21,1±18	44,2±17	14,2±16*	42,2±25	23,1±5,4
BF/AF _{R-R} (un)	0,8±0,5	8,3±6,5*	2±2,5	18,1±12*	2,1±2,2	18,1±23*	1,6±1,2	3,6±1,5
BF _{PAS} (mmHg ²)	3,7±2	16,5±4,6*	5,3±1,6	15,2±5,1*	27,8±25	50,4±45*	32,9±26	31,5±6,4
SBR(ms/mmHg)	5,3±1	4,8±1,5	4,5±1,3	4,3±1,4	7±3	6,5±2,3	8,7±3,3	8,2±4,3
Dados = Média ± desvio padrão. R-R – Intervalo R-R; VT – Variância total; BF – Banda de baixa frequência; AF – Banda de alta frequência; PAS – Pressão arterial sistólica; SBR – Sensibilidade barorreflexa. *Diferente do pré no mesmo grupo (P<0,05); #Diferente do CON na mesma fase do estudo; &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.								

Não houve diferença significativa nas variáveis neurais do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas variáveis neurais do grupo controle e genótipos DD e II na sessão exercício.

O efeito real do exercício nos diferentes polimorfismos está apresentado na tabela 12.

Tabela 12. Efeito real do exercício nas variáveis neurais nos diferentes genótipos dos grupos estudados.

Efeito real do exercício				
	DRC DD	DRC II	COM DD	COM II
$VT_{R-R}(ms^2)$				
$BF_{R-R} (un)$	38 ± 18	34 ± 15	$11 \pm 17\#$	$9 \pm 16\#$
$AF_{R-R} (un)$	-18 ± 27	-25 ± 14	-11 ± 14	-16 ± 22
$BF/AF_{R-R} (un)$	$5,3 \pm 6$	$16,0 \pm 10$	$13,8 \pm 23$	$2,11 \pm 2,14$
$BF_{PAS}(mmHg^2)$	$7,6 \pm 9,1$	$8,0 \pm 8,0$	$12,5 \pm 34$	$-5,0 \pm 20,7$
$SBR(ms/mmHg)$	$-0,39 \pm 0,6$	$-0,38 \pm 0,7$	$0,11 \pm 1,9\#$	$1,3 \pm 2\#$

Dados = Média $\pm$ desvio padrão. R-R – Intervalo R-R; VT – Variância total; BF – Banda de baixa frequência; AF – Banda de alta frequência; PAS – Pressão arterial sistólica; SBR – Sensibilidade barorreflexa. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo; &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.

Não houve diferença significativa no efeito real do exercício nas variáveis neurais do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas variáveis neurais do grupo controle e genótipos DD e II na sessão exercício.

8.3. Respostas dos marcadores inflamatórios ao exercício aeróbico

Os resultados de TNF- α figura 15.

Figura 15. Comportamento do TNF- α nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

A concentração sérica do TNF- α elevou-se significativamente no pré-intervenção da sessão repouso do grupo DRC quando comparado com o grupo controle, se mantendo assim pós a intervenção na sessão controle. O comportamento foi semelhante na sessão exercício, na qual o TNF- α apresentou elevação significativa no pré-intervenção da

sessão exercício do grupo DRC quando comparado com o grupo controle, se mantendo assim pós o exercício. O exercício não afetou a concentração do TNF- α nos dois grupos.

Figura 16. Delta das respostas da TNF- α nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O grupo DRC apresentou delta de TNF- α de 0,14 pg/mL na sessão controle. Na sessão exercício o delta foi de 0,15 pg/mL. O comportamento foi semelhante no grupo CON, no qual na sessão controle apresentou um delta de -0,33 e na sessão exercício um delta de -0,4 pg/mL (figura 16).

Os resultados de IL-6 estão na figura 17.

Figura 17. Comportamento da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

A IL-6 apresentou uma elevação significativa no pré-intervenção da sessão repouso do grupo DRC quando comparada com o grupo controle, se mantendo assim após a intervenção na sessão controle. O comportamento foi semelhante na sessão exercício, na qual a IL-6 apresentou elevação significativa no período pré-intervenção da sessão exercício do grupo DRC quando comparado com o grupo controle, porém no pós-exercício a IL-6 reduziu no grupo DRC trazendo os valores para níveis semelhantes aos do grupo controle.

Figura 18. Delta das respostas da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O grupo DRC apresentou delta de IL-6 na sessão controle de 0,3 pg/mL na sessão controle do grupo DRC. Na sessão exercício o delta foi de -0,2 pg/mL. O comportamento foi diferente no grupo CON, no qual na sessão controle apresentou delta de 0,10 pg/mL e na sessão exercício um delta de 0,15 pg/mL (figura 18).

Os resultados de IL-10 estão na Figura 19.

Figura 19. Comportamento da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. Grupo controle repouso (CON R) bolas negras linha continuas; grupo controle exercício (CON E) bolas negras linha tracejada; grupo DRC repouso (DRC R) quadrado cinza linha continua; grupo DRC exercício (DRC E) quadrado cinza linha tracejada. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P < 0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

A IL-10 não apresentou elevação significativa no período pré-intervenção da sessão repouso do grupo DRC quando comparado com o grupo controle, mantendo-se após a intervenção na sessão repouso. O comportamento foi semelhante na sessão exercício, na qual a IL-10 não apresentou elevação significativa no pré-intervenção da sessão exercício do grupo DRC quando comparado com o grupo controle, porém no pós-exercício a IL-10 aumentou significativamente no grupo DRC e no grupo CON, sendo esse aumento semelhante nos dois grupos.

Figura 20. Delta das respostas da IL-6 nas diferentes sessões de intervenção. *Diferente do pré no mesmo grupo ($P<0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo ($P<0,05$). Dados = Média $\pm$ desvio padrão.

O grupo DRC apresentou um delta de IL-10 de 1,8 pg/mL na sessão controle. Na sessão exercício o delta foi de 5,6 pg/mL. O comportamento foi semelhante no grupo CON, que na sessão controle apresentou delta de 0,44 pg/mL e na sessão exercício delta de 3,1 pg/mL. Houve aumento pós-exercício em ambos os grupos (figura 20).

Tabela 13. Efeito real do exercício nos marcadores inflamatórios.

Efeito real do exercício			
	DRC	CON	P
TNF- α (pg/mL)	0,01 $\pm$ 1,38	0,29 $\pm$ 2,71	0,77
IL-6 (pg/mL)	-0,84 $\pm$ 0,83	0,05 $\pm$ 0,81#	0,03#
IL-10 (pg/mL)	3,74 $\pm$ 3,38	2,68 $\pm$ 1,68	0,43

Dados = Média $\pm$ desvio padrão. TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-6 – Interleucina seis; IL10 – Interleucina 10. #Diferente do grupo DRC (P<0,05).

Na tabela 13 é apresentado o efeito real do exercício aeróbico. O TNF- α não apresentou qualquer alteração com o exercício físico nos dois grupos. Este comportamento é diferente na IL-6. No grupo DRC a IL-6 apresentou uma redução significativa quando comparada ao grupo controle, que apresentou aumento dos seus níveis. O exercício promoveu aumento dos níveis de IL-10 nos dois grupos de forma equivalente.

Sumarizando os resultados dos marcadores inflamatórios encontramos que o exercício agudo promoveu redução nas concentrações de IL-6, sendo esta redução maior no grupo DRC. O exercício promoveu também um aumento nas concentrações de IL-10 em ambos os grupos estudados.

As concentrações dos marcadores inflamatórios dos diferentes polimorfismos estão na sessão repouso estão tabela 14.

Tabela 14. Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos na sessão repouso.

Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos na sessão repouso

	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
TNF- α	8,05 $\pm$ 0,9	8,11 $\pm$ 1,3	7,54 $\pm$ 1,7	7,76 $\pm$ 1,1	5,17 $\pm$ 0,5#	5,53 $\pm$ 0,5#	6,57 $\pm$ 1,7#	5,63 $\pm$ 0,7#
IL-6	2,44 $\pm$ 1,0	2,99 $\pm$ 0,8	2,13 $\pm$ 0,4	2,29 $\pm$ 0,6	1,56 $\pm$ 0,3#	1,54 $\pm$ 0,3#	1,42 $\pm$ 0,1#	1,64 $\pm$ 0,4#
IL-10	30,0 $\pm$ 2,0	30,0 $\pm$ 3,3	31,3 $\pm$ 2,7	34,1 $\pm$ 5,0	31,1 $\pm$ 4,2	30,6 $\pm$ 5,0	31,4 $\pm$ 1,9	32,7 $\pm$ 4,5

Dados = Média $\pm$ desvio padrão. TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-6 – Interleucina seis; IL10 – Interleucina 10 *Diferente do pré no mesmo grupo (P<0,05); #Diferente do CON na mesma fase do estudo; &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.

Não houve diferença significativa nas concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo controle e genótipos DD e II na sessão repouso.

As concentrações dos marcadores inflamatórios dos diferentes polimorfismos estão na sessão repouso estão tabela 15.

Tabela 15. Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos na sessão exercício.

Concentrações dos marcadores inflamatórios nos diferentes polimorfismos								
	DRC DD	DRC DD	DRC II	DRC II	COM DD	COM DD	COM II	COM II
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
TNF- α	7,72 $\pm$ 1,0	8,17 $\pm$ 0,7	7,17 $\pm$ 1,4	7,02 $\pm$ 1,2	5,77 $\pm$ 0,3#	5,20 $\pm$ 0,5#	5,52 $\pm$ 1,4#	5,90 $\pm$ 1,1#
IL-6	2,15 $\pm$ 0,2	1,78 $\pm$ 0,4	2,10 $\pm$ 0,4	1,95 $\pm$ 0,4	1,39 $\pm$ 0,3#	1,77 $\pm$ 0,2#	1,34 $\pm$ 0,4#	1,26 $\pm$ 0,4#
IL-10	32,6 $\pm$ 6,1	36,9 $\pm$ 8,8	35,0 $\pm$ 6,3	41,5 $\pm$ 6,7	30,3 $\pm$ 4,5	32,4 $\pm$ 5,5	33,3 $\pm$ 7,2	37,5 $\pm$ 8,2

Dados = Média $\pm$ desvio padrão. TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-6 – Interleucina seis; IL10 – Interleucina 10 *Diferente do pré no mesmo grupo ($P < 0,05$); #Diferente do CON na mesma fase do estudo; &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.

Não houve diferença significativa nas concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa nas concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo controle e genótipos DD e II na sessão exercício.

Tabela 16. Efeito real do exercício nas concentrações dos marcadores inflamatórios.

Efeito real do exercício				
	DRC DD	DRC II	COM DD	COM II
TNF- α	0,39 $\pm$ 0,7	-0,37 $\pm$ 1,7	-0,74 $\pm$ 1,2	1,32 $\pm$ 3,4
IL-6	-0,91 $\pm$ 1,0	-0,32 $\pm$ 1,1	0,40 $\pm$ 0,4#	-0,03 $\pm$ 0,9#
IL-10	3,48 $\pm$ 3,1	3,80 $\pm$ 3,6	2,46 $\pm$ 1,0	2,91 $\pm$ 2,6

Dados = Média $\pm$ desvio padrão. TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-6 – Interleucina seis; IL10 – Interleucina 10. #Diferente do grupo DRC (P<0,05); &Diferente entre os genótipos DD e II no mesmo grupo.

Não houve diferença significativa no efeito real das concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo com DRC e genótipos DD e II, bem como não houve diferença significativa concentrações dos marcadores inflamatórios do grupo controle e genótipos DD e II na sessão repouso.

9. DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo mostraram que uma sessão aguda de exercício físico aeróbico promoveu nos pacientes com DRC:

- 1 – Maior magnitude da hipotensão pós-exercício (HPE);
- 2 – Aumento da variância total, aumento da modulação de baixa frequência, redução da modulação de alta frequência, aumento da modulação simpática da PAS;
- 3 – Diminuição mais acentuada nas concentrações de IL-6 e aumento nas concentrações de IL-10;
- 4 – Genótipos DD apresentaram HPE de maior magnitude, porém não houve interação com as citocinas

Como esperado, os pacientes com DRC apresentaram níveis mais baixos de consumo de oxigênio e de carga de treinamento (107). Isto se dá primeiramente por uma diminuição da capacidade física observada mesmo em fases mais precoces da doença renal crônica, como diminuição de força de resistência e capacidade aeróbica (108-110).

A hipertensão arterial ocorre na grande maioria dos pacientes com DRC, sendo causa e consequência do dano renal e contribui de forma decisiva na progressão da doença. Muitos estudos mostraram os mecanismos hipertensores relacionados à DRC. Os principais são a hiperatividade simpática, que é detectada em fases precoces da doença e se acentua com sua progressão; a hiperatividade do SRAA, que caminha ao lado da ativação simpática, se manifesta por altas concentrações de angiotensina II e cujo bloqueio do sistema é indicação para retardar a progressão; a retenção de sódio e água provocando a expansão volêmica, sobrecarga cardíaca; desbalanço entre vasoconstritores e vasodilatadores, como endotelina, óxido nítrico, entre outros (111). Recentemente, avolumam-se evidências da importância do papel do SNS com a indicação da denervação renal bilateral para o tratamento da hipertensão resistente, cujos resultados são muito impactantes, especialmente na DRC (112).

Neste estudo, embora sob tratamento, os pacientes com DRC apresentaram níveis mais altos de pressão arterial basal e responderam à sessão de exercício aeróbico

com queda da PAS, PAD e da PAM, caracterizando o fenômeno da hipotensão pós-exercício. A hipotensão pós-exercício aeróbico (HPE) está estabelecida na literatura e tem importante relevância clínica(13). Este fenômeno já foi observado em normotensos (9, 11, 84, 113-116), hipertensos (85, 90, 117, 118) e doentes renais crônicos (45).

Apesar da magnitude relevante na queda da pressão arterial observada em hipertensos, poucos estudos se debruçaram a avaliar os efeitos da HPE na DRC (45, 63, 86, 87). Em estudo anterior do nosso laboratório, em pacientes com DRC estágios 2-4, foi demonstrado que a HPE estava relacionada à diminuição da atividade simpática (45, 86, 87).

A HPE também foi descrita após treinamento físico. Boyce et al (119) observaram redução da PA em pacientes com DRC ao final de um período de treinamento de 4 meses, numa intensidade inicial de 50% da FC. Resultado semelhante foi obtido com pacientes com DRC leve com redução de 6 mmHg da PAS após 12 semanas de treinamento aeróbico aquático com intensidade de 50% do VO_{2pico} . (120)

A redução de PAS ocorreu nos pacientes com DRC muito provavelmente pela redução da atividade nervosa simpática, como já foi descrito através do registro intraneural (45). Outros mecanismos também podem ter contribuído, como a ação de substâncias locais como óxido nítrico (12, 88, 89), necessidade de vasodilatação da pele para eliminação de calor (12, 88, 89), diminuição da sensibilidade alfa-adrenérgica (12, 89), além da diminuição das concentrações de angiotensina II.

Estudos anteriores mostraram que os diferentes polimorfismos do gene da ECA tem efeito direto na PAS (18, 19, 121). Quando olhamos os resultados da PAS em nosso estudo, observamos que os pacientes com DRC com genótipo DD foram os que apresentaram maiores níveis de PAS em repouso. Sabe-se que indivíduos com genótipo DD apresentam níveis de PAS mais elevados, devido a uma maior disponibilidade de angiotensina II no sistema, acarretando assim maior vasoconstrição, sendo que este aumento é ainda mais expressivo nos indivíduos com DRC. (19).

Em nosso estudo as reduções nos níveis de PAS pós-exercício foram maiores nos pacientes com DRC com genótipo DD. Estudos que buscaram entender como se dá esse fenômeno, encontraram que reduções nos níveis da PAS nos diferentes genótipos provocadas pelo exercício podem acontecer por redução dos níveis de angiotensina II e

aumento da angiotensina 1-7, que promovem vasodilatação, facilitando assim a HPE (16). A maior HPE em indivíduos com genótipo DD pode se dar pelo fato do exercício promover uma maior ação no receptor AT2 promovendo assim maior vasodilatação e consequentemente maior HPE.

O comportamento da PAD foi semelhante ao da PAS. Assim, pós-exercício físico aeróbico houve redução da PAD em ambos os grupos estudados, sendo que a maior redução foi nos pacientes com DRC, como já havíamos observado anteriormente em nosso laboratório (45).

É importante ressaltar que houve aumento na PAD no período de repouso e que este fenômeno já foi relatado em diversos estudos nos quais os indivíduos são mantidos em repouso na posição sentada por um longo tempo (114, 122, 123). A manutenção da posição sentada impõe ao organismo prejuízo no retorno venoso, diminuindo a pré-carga. Esta redução desativa o reflexo cardiopulmonar, promovendo aumento na PAD (124, 125). Portanto é possível explicar o aumento da PAD pós sessão repouso por este mecanismo.

Os diferentes polimorfismos parecem não alterar as respostas da PAD ao exercício. As reduções são bem semelhantes nos pacientes com DRC com genótipo DD e com genótipo II.

Resumindo, no presente estudo, observamos queda significativa da pressão arterial em indivíduos com DRC e esta redução foi mais proeminente em pacientes com DRC com genótipo DD quando se considerou o efeito real do exercício.

Não houve diferença no comportamento da FC basal tanto na sessão repouso quanto na sessão exercício em ambos os grupos estudados.

Após a sessão de exercício houve aumento significativo da FC, porém, não foi diferente entre os grupos. Este dado já tinha sido descrito em outro estudo de nosso laboratório, no qual a FC pós sessão de exercício se manteve alta (45). Taverer et al (7) também observaram aumento na FC em pacientes com DRC pré-dialise após uma sessão de exercício de 30 minutos corroborando com os nossos achados.

Não foram observadas diferenças no comportamento da FC com o exercício entre os portadores dos polimorfismos DD e II, nem mesmo quando se considerou o efeito real do exercício.

Houve diferença no duplo produto (DP) no repouso entre grupos estudados. Esta diferença mostra que o esforço cardíaco do grupo com DRC é maior do que o grupo controle, porque os indivíduos do grupo com DRC apresentavam PAS mais alta. Sabe-se que DP mais alto está relacionado a maior risco cardiovascular (126).

Pós-exercício houve redução do DP nos pacientes com DRC. Essa redução se deu principalmente pela queda da PAS e aumento, ainda que leve, da FC. O efeito real do exercício no DP foi ainda maior no grupo com DRC. Este é um achado de relevância clínica porque mostra que o exercício pode reduzir o esforço cardíaco nos pacientes com DRC que, como se sabe, apresentam comprometimentos cardiovasculares, que estão associados ao aumento da mortalidade nesses indivíduos (4, 36).

Neste estudo, avaliamos também a modulação autonômica cardíaca para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas respostas ao exercício aeróbico em renais crônicos pré-dialíticos. Como mostramos anteriormente, nessa fase da DRC há hiperatividade simpática, que diminui com o exercício aeróbico. (19,15)

Dentre as metodologias para avaliação da atividade do SNS está a modulação autonômica cardíaca pela análise espectral. Esta ferramenta permite a análise do tráfego nervoso simpático e vagal humano de forma não invasiva. Utilizam-se séries temporais de pressão arterial sistólica em repouso e intervalo de pulso para analisar a variabilidade de pressão e FC(127). Não há na literatura muitos estudos que tenham avaliado a modulação autonômica de pacientes com DRC pelo método, porém, foi demonstrado que pacientes em diálise apresentam prejuízo na modulação autonômica cardíaca(128).

Em condições basais a modulação autonômica dos pacientes com DRC foi semelhante à observada em outras patologias. Inicialmente os valores de variância total se apresentaram menores no grupo com DRC. Este resultado é esperado e se deve à maior ativação do sistema nervoso simpático em pacientes com DRC (31, 45, 129).

Ao contrário de Lal et al (38), no nosso trabalho, os pacientes com DRC apresentaram em repouso valores menores de baixa frequência e valores maiores de alta frequência quando comparados aos controles. Uma explicação possível para este

fenômeno é a hiperativação do sistema nervoso simpático que gera uma ação em curva tipo U invertido tirando a possibilidade de avaliação do sistema de forma adequada. Quando olhamos o parâmetro no domínio do tempo vemos uma menor ativação do sistema parassimpático nos pacientes renais quando comparado ao grupo controle.

A sensibilidade barorreflexa em repouso também se mostrou mais baixa no grupo com DRC. Este resultado já é bem documentado na literatura (129).

De acordo com o *Task Force* de avaliação da VFC(106), o aumento da modulação de baixa frequência, a diminuição da modulação de alta frequência e o aumento da razão simpatovagal, associados à diminuição da sensibilidade barorreflexa contribuem para um controle pior da pressão arterial (32). Esse padrão de disfunção autonômica tem sido amplamente demonstrado em pacientes com difícil controle da pressão arterial como costuma ser observado em pacientes com DRC (130-133) e está associado à progressão da doença, aumentando o risco de mortalidade. Em nosso estudo os pacientes com DRC apresentavam todas as variáveis acima alteradas, denotando assim um quadro de disfunção autonômica.

Pós-exercício houve aumento da variância total nos dois grupos estudados sendo maior no grupo controle. O aumento pouco expressivo da variância nos pacientes com DRC se dá por uma ação mais proeminente do sistema nervoso simpático, ao contrário dos saudáveis que tem um sistema parassimpático mais ativo (42). Porém, é importante ressaltar que o exercício promoveu aumento da ação parassimpática nos pacientes com DRC o que é importante para a regulação autonômica nesse grupo. Além disso o exercício promoveu aumento da modulação autonômica de baixa frequência e diminuiu a modulação de alta frequência de forma mais proeminente nos renais crônicos. Isto se dá por uma melhora na modulação cardíaca provocada pelo exercício. Este resultado é corroborado por De Paula et al (134) que descreveram a melhora da modulação cardíaca em pacientes com disfunção autonômica após sessão aguda de exercício.

Porém, o exercício não melhorou a sensibilidade barorreflexa que diminuiu após o exercício nos dois grupos estudados, desaparecendo a diferença que existia entre eles no repouso. Esta redução da sensibilidade barorreflexa já foi documentada em outras populações (135-137).

Os efeitos antiinflamatórios do exercício físico foram demonstrados em muitas patologias, justificando a prescrição de treinamento para hipertensos, diabéticos, cardiopatas, entre outras doenças crônicas(138). (Pedersen). Esses benefícios têm sido apontados em renais crônicos também. (Viana). Como se sabe, a inflamação está presente desde as fases iniciais da DRC, culminando no estado urêmico, quando o ambiente inflamatório atinge o seu ápice. A avaliação dos efeitos antiinflamatórios do exercício se dá pela detecção dos níveis das citocinas pró e antiinflamatórias.

Os pacientes com DRC apresentaram em repouso valores mais elevados do TNF- α e este achado foi semelhante descrito na literatura.

Os mecanismos envolvidos com o TNF- α foram estudados em outras patologias onde a inflamação está presente. Assim, a produção TNF- α pode reduzir a autofosforilação do receptor de insulina IRS-1, ou induzir modificação do IRS-1 por fosforilação em serina, inibindo a sinalização do receptor de insulina (139), se associando assim ao desencadeamento da redução da sensibilidade insulínica (70). Pacientes com resistência à insulina liberam quantidades exacerbadas de TNF- α , que é responsável por ativar o NF- κ B, e acelerar o processo de aterogênese por induzir a expressão de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, e Selectina nos vasos sanguíneos, com prejuízo à vasodilatação levando a disfunção endotelial (71, 72).

No período após o exercício as concentrações de TNF- α não se modificaram, permanecendo maiores nos pacientes com DRC, como descrito por Viana et al (140).

Os valores basais de IL-6 dosados em repouso, foram maiores nos pacientes com DRC. No período após o exercício houve redução nos níveis de IL-6 em ambos os grupos, sendo essa redução maior no grupo com DRC, aproximando as concentrações de IL-6 às do grupo controle. Este achado evidencia o efeito antiinflamatório do exercício aeróbico nessa população. O efeito real do exercício mostrou que a redução foi mais acentuada no grupo com DRC, promovendo a redução da IL-6 um marcador considerado pró-inflamatório.

Estudos têm mostrado que níveis basais elevados de IL-6 promovem um aumento da produção de PCR, que está relacionada à diminuição da atividade da eNOS, que produz diminuição da disponibilidade de NO (vasodilatador) e aumento da concentração de ET-1 (vasoconstritor). Dessa forma, há prejuízo da vasodilatação endotélio-

dependente, que provoca maior estresse de cisalhamento e, conseqüentemente, maiores danos aos vasos sanguíneos, favorecendo assim o processo de aterosclerose e formação de trombos(141, 142).

Os efeitos do exercício nas concentrações de IL-6 ainda são controversos. Estudos mostraram que após uma sessão de exercício a IL-6 teve suas concentrações reduzidas (99, 100). Essa diminuição também foi demonstrada com treinamento físico aeróbico. Donges et al (143) descreveram reduções nas concentrações de IL-6 pós treinamento aeróbico.

Porém, um estudo encontrou aumento nas concentrações de IL-6 pós-sessão de exercício aeróbico na esteira, por 30 minutos, entre 12 – 14 na escala de percepção de esforço. Esta diferença pode ser explicada por alterações nos determinantes do exercício como a duração, modalidade e a intensidade, que interferem diretamente nos níveis plasmáticos de IL-6 (140). A redução dos níveis séricos de IL-6 podem estar ligados a uma diminuição dos radicais livres, reduzindo as ROS. Estes achados podem estar ligados à uma possível redução dos desfechos cardiovasculares que contribuem para a progressão da doença, trazendo assim benefícios diretos para pacientes com DRC.

As concentrações de IL-10 em repouso não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos estudados. Porém, pós-exercício a IL-10 aumentou apenas no grupo com DRC. Este aumento denota um efeito antiinflamatório do exercício nesses pacientes. O efeito real do exercício ratificou esse achado.

Está bem descrito na literatura que indivíduos com níveis mais elevados de de citocinas pró-inflamatórias apresentam níveis mais baixos de citocinas antiinflamatórias como a IL-10.

Este aumento gerado pelo exercício físico é causado muito provavelmente em resposta à um aumento inicial da citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, seguido pela liberação de citocinas antiinflamatórias, como IL-10, e de IL-1ra, sTNF-r2 que são inibidores das citocinas pró-inflamatórias (99).

Pacientes com DRC apresentam um estado inflamatório aumentado que está ligado a hipertensão arterial, que causa dano vascular e perda progressiva das funções protetoras do endotélio, aumentando, deste modo, o estresse oxidativo e a inflamação(141). O processo inflamatório vascular crônico está relacionado

fundamentalmente com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão (144). Algumas citocinas, como a IL-6, estimulam as moléculas de adesão, aumentando o risco vascular(145), e, conseqüentemente, o risco de eventos cardiovasculares(146, 147). Porém, o exercício promove a atenuação desse quadro inflamatório exacerbado devido ao aumento da citocinas antiinflamatórias e a redução das citocinas pró-inflamatórias(99, 100), e, desta forma, diminuindo o risco de possíveis eventos cardiovasculares que podem levar a morte ou acelerar a progressão da doença.

10. CONCLUSÃO

Concluimos que uma sessão de exercício aeróbico agudo promoveu nos pacientes com DRC redução da pressão arterial, melhora da modulação autonômica cardíaca, além de reduzir as concentrações IL-6 e aumentar as concentrações de IL-10. Quando observamos os pacientes com polimorfismo do gene da ECA, houve diferença clínica na PAS nos indivíduos com a variação genotípica DD, os quais obtiveram maiores reduções.

Portanto, o exercício físico a 50% do VO_{2pico} foi efetivo na melhora dos parâmetros hemodinâmicos, neurais e inflamatórios, demonstrando que pode ser benéfico na redução dos fatores associados à progressão da doença e morbimortalidade desses pacientes.

O exercício físico aeróbio já é parte integrante da prescrição no tratamento das doenças crônicas não transmissíveis porque se mostrou efetivo no controle dessas patologias, além de prevenir complicações. De fato, o sedentarismo é um dos fatores de risco de maior impacto no mau prognóstico de pacientes com doenças crônicas, como são os renais crônicos. É importante salientar que o exercício físico promove mais benefícios que riscos a esses pacientes.

Embora existam mais trabalhos na literatura evidenciando os benefícios do exercício físico em pacientes com DRC dialítica, como reduções de níveis pressóricos, melhora da força muscular, da capacidade física e da vitalidade, melhora da depressão (148, 149), é nos pacientes nas fases mais precoces da doença que o exercício pode ser

uma ferramenta fundamental para interferir na progressão da doença. Como ficou demonstrado neste estudo, uma única sessão de exercício aeróbico de intensidade moderada promoveu diminuição da pressão arterial, melhora da modulação autonômica por diminuição do *drive* simpático e aumento da citocina antiinflamatória e diminuição da inflamatória.

Estes resultados contribuem para dar maior corpo às evidências de que o exercício físico deve ser estimulado nessa população. Se não for efetivo na redução da progressão por promover desaceleração da fibrose renal *per se*, está demonstrado que diminui a ocorrência dos eventos cardiovasculares que são a principal causa de morte desses pacientes, muitas vezes antes que cheguem ao estágio terminal da doença.

11. REFERENCIAS

1. 2012 K. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-150.
2. Senso brasileiro de nefrologia. 2013.
3. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension.* 2004;43(4):699-706. Epub 2004/02/26.
4. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2000;10(2):169-80. Epub 2000/09/27.
5. Barbosa ACSCS SA. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão protéica. *Ciências Saúde.* 2013;22:111-25.
6. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997;4(3):194-211. Epub 1997/07/01.

7. Taverner D, Craig K, Mackay I, Watson ML. Effects of exercise on renal function in patients with moderate impairment of renal function compared to normal men. *Nephron*. 1991;57(3):288-92. Epub 1991/01/01.
8. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Sports Med*. 1984;1(2):125-53. Epub 1984/03/01.
9. Forjaz CL, Santaella DF, Rezende LO, Barretto AC, Negrao CE. [Effect of exercise duration on the magnitude and duration of post-exercise hypotension]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(2):99-104. Epub 1998/07/11. A duracao do exercicio determina a magnitude e a duracao da hipotensao pos-exercicio.
10. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrao CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit*. 2000;5(5-6):255-62. Epub 2001/01/12.
11. Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrao CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(10):1247-55. Epub 1999/01/07.
12. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(4):225-36. Epub 2002/04/23.
13. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53. Epub 2004/04/13.

14. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18. Epub 2012/08/09.
15. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64. Epub 1993/11/01.
16. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011;58(2):182-9. Epub 2011/06/29.
17. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6. Epub 1990/10/01.
18. Brown NJ, Blais C, Jr., Gandhi SK, Adam A. ACE insertion/deletion genotype affects bradykinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(3):373-7. Epub 1998/09/11.
19. Schmidt A, Kiener HP, Barnas U, Arias I, Illievich A, Auinger M, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):314-7. Epub 1996/02/01.
20. Oliveira EM AG, Barauna VG. Sistema renina-angiotensina: interação gene-exercício. *Rev Bras Hipertens* 2003;10:125-9

21. Koudi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med.* 2001;31(9):651-65. Epub 2001/08/18.
22. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(1):96. Epub 2015/07/02.
23. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(3):263-5. Epub 2014/07/16.
24. Sesso R GP. Dados sobre DRC no Brasil. *J Bras Nefro.* 2007;24(1 – supl.1):9 - 12.
25. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. Epub 2016/07/08.
26. USRDS USRDS-. 2016 Annual Data Report. 2016 USRDS ANNUAL DATA REPORT. 2016;2.
27. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47. Epub 2007/11/08.
28. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108. Epub 2011/05/05.
29. Guynton KA HJ. *Tratado de Fisiologia Médica.* 2000;11º edição.
30. Cardiologia SBd. VI diretrizes brasileiras de hipertensão. *Revista Hipertensão.* 2010;13(1):1-68.

31. Tinucci T, Abrahao SB, Santello JL, Mion D, Jr. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens*. 2001;15(6):401-6. Epub 2001/07/06.
32. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2008;13(2):191-207. Epub 2008/04/23.
33. Touyz RM. Activated oxygen metabolites: do they really play a role in angiotensin II-regulated vascular tone? *J Hypertens*. 2003;21(12):2235-8. Epub 2003/12/05.
34. Krieger EMKJE. Fisiopatologia da Hipertensão arterial. *Medicina*. 1996;29:181-92.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2003(85):S105-10. Epub 2003/05/20.
36. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153. Epub 2005/04/05.
37. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003;16(2):101-5. Epub 2003/03/19.
38. Ammirati AL CM. Fatores de risco da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2009;31:43-8.
39. Bouloumie A, Bauersachs J, Linz W, Scholkens BA, Wiemer G, Fleming I, et al. Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. *Hypertension*. 1997;30(4):934-41. Epub 1997/10/23.

40. Miller FJ, Jr., Gutterman DD, Rios CD, Heistad DD, Davidson BL. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ Res.* 1998;82(12):1298-305. Epub 1998/07/02.
41. Ishii M, Ikeda T, Takagi M, Sugimoto T, Atarashi K, Igari T, et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. *Hypertension.* 1983;5(4):545-51. Epub 1983/07/01.
42. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106(15):1974-9. Epub 2002/10/09.
43. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension.* 2011;57(4):846-51. Epub 2011/02/09.
44. Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol.* 2009;22(2):208-15. Epub 2009/04/23.
45. Aprile DC, Oneda B, Gusmao JL, Costa LA, Forjaz CL, Mion D, Jr., et al. Post-Exercise Hypotension Is Mediated by a Decrease in Sympathetic Nerve Activity in Stages 2-3 CKD. *Am J Nephrol.* 2016;43(3):206-12. Epub 2016/04/21.
46. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262(6 Pt 1):E763-78. Epub 1992/06/01.

47. Carlson SH, Wyss JM. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(3):233-40. Epub 2008/09/04.
48. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res.* 2006;98(9):1123-33. Epub 2006/05/13.
49. Saavedra JM, Alexander N. Angiotensin II receptors in adrenal gland, pituitary gland and brain of sino-aortic denervated rats. *J Hypertens Suppl.* 1986;4(5):S154-7. Epub 1986/12/01.
50. Dzau VJ. Local expression and pathophysiological role of renin-angiotensin in the blood vessels and heart. *Basic Res Cardiol.* 1993;88 Suppl 1:1-14. Epub 1993/01/01.
51. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation.* 1994;89(1):493-8. Epub 1994/01/01.
52. Ben-Ari ET, Garrison JC. Regulation of angiotensinogen mRNA accumulation in rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1988;255(1 Pt 1):E70-9. Epub 1988/07/01.
53. Greene AS, Amaral SL. Microvascular angiogenesis and the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(1):56-62. Epub 2002/01/16.
54. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med.* 2004;116(4):263-72. Epub 2004/02/19.
55. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97(8):1916-23. Epub 1996/04/15.

56. Masaki H, Kurihara T, Yamaki A, Inomata N, Nozawa Y, Mori Y, et al. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT2 receptor causes attenuated response to AT1 receptor-mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest.* 1998;101(3):527-35. Epub 1998/03/21.
57. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension.* 1999;33(2):613-21. Epub 1999/02/19.
58. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, Erdmann J, Woods D, World M, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet.* 2001;358(9288):1155-6. Epub 2001/10/13.
59. Sharma M, Sharma R, Greene AS, McCarthy ET, Savin VJ. Documentation of angiotensin II receptors in glomerular epithelial cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 2):F623-7. Epub 1998/04/08.
60. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1054-65. Epub 2007/08/19.
61. Tripathi G, Dharmani P, Khan F, Sharma RK, Pandirikkal V, Agrawal S. High prevalence of ACE DD genotype among north Indian end stage renal disease patients. *BMC Nephrol.* 2006;7:15. Epub 2006/10/18.
62. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens.* 2010;24(1):1-8. Epub 2009/09/04.

63. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J.* 2011;434(2):201-10. Epub 2011/02/12.
64. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* 1997;272(33):20313-6. Epub 1997/08/15.
65. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(5 Suppl):715S-24S; discussion 24S-25S. Epub 1993/05/01.
66. Tucker PS, Scanlan AT, Dalbo VJ. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:806358. Epub 2015/04/11.
67. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep.* 1997;17(1):3-8. Epub 1997/02/01.
68. Cachoeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008(111):S4-9. Epub 2008/11/27.
69. Closa D, Folch-Puy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life.* 2004;56(4):185-91. Epub 2004/07/03.
70. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2169-80. Epub 2007/05/15.
71. de Vinuesa SG, Goicochea M, Kanter J, Puerta M, Cachoeiro V, Lahera V, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic

kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S206-12. Epub 2006/11/30.

72. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt 1):E903-7. Epub 1997/12/31.

73. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(1):63-9. Epub 1994/07/01.

74. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet*. 1992;51(1):197-205. Epub 1992/07/01.

75. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*. 1995;92(6):1387-8. Epub 1995/09/15.

76. Ohishi M, Fujii K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakugi H, et al. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat Genet*. 1993;5(4):324-5. Epub 1993/12/01.

77. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens*. 1997;15(12 Pt 2):1579-92. Epub 1998/03/06.

78. Dasgupta I, Madeley RJ, Pringle MA, Savill J, Burden RP. Management of hypertension in patients developing end-stage renal failure. *QJM*. 1999;92(9):519-25. Epub 2000/01/11.

79. Stump CS. Physical Activity in the Prevention of Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 2011;1(3):164-73. Epub 2012/01/20.
80. Exercise management for person with chronic diseases and disabilities. 1997.
81. Tawney KW, Tawney PJ, Kovach J. Disablement and rehabilitation in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2003;16(6):447-52. Epub 2003/11/25.
82. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodial Int.* 2005;9(3):218-35. Epub 2005/09/30.
83. Rondon MUPB AM, Braga AMFW, Teixeiras OTU, Barreto ACP, Krieger EM, Negrão CE. Potsexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):676-82.
84. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? *Eur J Appl Physiol.* 2007;102(1):33-40. Epub 2007/09/20.
85. Cleroux J, Kouame N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension.* 1992;19(2):183-91. Epub 1992/02/01.
86. Headley S, Germain M, Wood R, Joubert J, Milch C, Evans E, et al. Blood pressure response to acute and chronic exercise in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(1):72-8. Epub 2016/01/21.
87. Headley SA, Germain MJ, Milch CM, Buchholz MP, Coughlin MA, Pescatello LS. Immediate blood pressure-lowering effects of aerobic exercise among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(7):601-6. Epub 2009/01/24.

88. Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* 1996;495 (Pt 1):279-88. Epub 1996/08/15.
89. Forjaz CL, Tinucci T. A medida da pressão arterial no exercício *Rev Bras Hipertens.* 2000;17(1):79-87.
90. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension.* 1989;14(1):28-35. Epub 1989/07/01.
91. Laughlin MH, Armstrong RB. Muscular blood flow distribution patterns as a function of running speed in rats. *Am J Physiol.* 1982;243(2):H296-306. Epub 1982/08/01.
92. Laughlin MH, Armstrong RB. Rat muscle blood flows as a function of time during prolonged slow treadmill exercise. *Am J Physiol.* 1983;244(6):H814-24. Epub 1983/06/01.
93. Laughlin MH, Armstrong RB. Muscle blood flow during locomotory exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 1985;13:95-136. Epub 1985/01/01.
94. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Goto K, Yamaguchi I, et al. Endothelin receptor antagonist reverses decreased NO system in the kidney in vivo during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(4):E609-14. Epub 2003/12/11.
95. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Irukayama-Tomobe Y, Goto K, et al. Involvement of endogenous endothelin-1 in exercise-induced redistribution of tissue blood flow: an endothelin receptor antagonist reduces the redistribution. *Circulation.* 2002;106(17):2188-93. Epub 2002/10/23.

96. Maeda S, Iemitsu M, Jesmin S, Miyauchi T. Acute exercise causes an enhancement of tissue renin-angiotensin system in the kidney in rats. *Acta Physiol Scand*. 2005;185(1):79-86. Epub 2005/09/01.
97. Ciampone S, Borges R, de Lima IP, Mesquita FF, Cambiucci EC, Gontijo JA. Long-term exercise attenuates blood pressure responsiveness and modulates kidney angiotensin II signalling and urinary sodium excretion in SHR. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):394-403. Epub 2011/06/02.
98. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15. Epub 2011/08/06.
99. Ferreira FC, de Medeiros AI, Nicioli C, Nunes JE, Shiguemoto GE, Prestes J, et al. Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(2):163-71. Epub 2010/04/13.
100. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(3):265-71. Epub 2007/04/07.
101. Voltarelli FA GA, Araujo MB, Moura LP. Exercício físico e processos Inflamatórios. *Rev da educação física / UEM* 2010;21(4):721 - 9.
102. Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods DR, Hayward M, et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature*. 2000;403(6770):614. Epub 2000/02/25.
103. Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage

of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. Clin Genet. 2003;63(2):139-44. Epub 2003/03/13.

104. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, Dursunoglu D, Turgut S, Akda B, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme polymorphism on aortic elastic parameters in athletes. Cardiology. 2005;104(3):113-9. Epub 2005/08/10.

105. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Turgut S, Akdag B, Kaftan HA, et al. Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. Circ J. 2005;69(9):1105-10. Epub 2005/08/30.

106. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043-65. Epub 1996/03/01.

107. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2004;65(2):719-24. Epub 2004/01/14.

108. Hellberg M, Hoglund P, Svensson P, Abdulahi H, Clyne N. Decline in measured glomerular filtration rate is associated with a decrease in endurance, strength, balance and fine motor skills. Nephrology (Carlton). 2017;22(7):513-9. Epub 2016/05/11.

109. Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(6):615-23. Epub 2013/10/09.

110. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2012;59(1):126-34. Epub 2011/11/25.

111. Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8). Epub 2017/08/03.
112. Papademetriou V, Doumas M, Anyfanti P, Faselis C, Kokkinos P, Tsioufis C. Renal nerve ablation for hypertensive patients with chronic kidney disease. *Current vascular pharmacology.* 2014;12(1):47-54. Epub 2013/08/03.
113. Dujic Z, Ivancev V, Valic Z, Bakovic D, Marinovic-Terzic I, Eterovic D, et al. Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(2):318-22. Epub 2006/03/15.
114. Forjaz CL, Cardoso CG, Jr., Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness.* 2004;44(1):54-62. Epub 2004/06/08.
115. Lockwood JM, Pricher MP, Wilkins BW, Holowatz LA, Halliwill JR. Postexercise hypotension is not explained by a prostaglandin-dependent peripheral vasodilation. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98(2):447-53. Epub 2004/10/07.
116. Lockwood JM, Wilkins BW, Halliwill JR. H1 receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. *J Physiol.* 2005;563(Pt 2):633-42. Epub 2004/12/25.
117. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol (1985).* 1987;63(1):270-6. Epub 1987/07/01.
118. Rondon MUPB AM, Braga AMFW, Teixeiras OTU, Barreto ACP, Krieger EM, Negrão CE. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):672-8.

119. Boyce ML, Robergs RA, Avasthi PS, Roldan C, Foster A, Montner P, et al. Exercise training by individuals with predialysis renal failure: cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal function. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(2):180-92. Epub 1997/08/01.
120. Pechter U, Maaros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):624-5. Epub 2003/02/14.
121. Pardo R, Malaga S, Coto E, Navarro M, Alvarez V, Espinosa L, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(2):110-4. Epub 2003/02/13.
122. Queiroz AC, Kanegusuku H, Chehuen MR, Costa LA, Wallerstein LF, Dias da Silva VJ, et al. Cardiac work remains high after strength exercise in elderly. *Int J Sports Med.* 2013;34(5):391-7. Epub 2012/11/24.
123. Teixeira L, Ritti-Dias RM, Tinucci T, Mion Junior D, Forjaz CL. Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(9):2069-78. Epub 2011/01/25.
124. Gotshall RW, Aten LA, Yumikura S. Difference in the cardiovascular response to prolonged sitting in men and women. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee.* 1994;19(2):215-25. Epub 1994/06/01.
125. Mekis D, Kamenik M. Influence of body position on hemodynamics in patients with ischemic heart disease undergoing cardiac surgery. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2010;122 Suppl 2:59-62. Epub 2010/06/11.

126. Powers SK HE. Fisiologia do exercício. teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 2000;5.
127. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96(9):3224-32. Epub 1997/12/31.
128. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):602-6. Epub 1998/04/08.
129. Lal C, Kaur M, Jaryal AK, Deepak KK, Bhowmik D, Agarwal SK. Reduced Baroreflex Sensitivity, Decreased Heart Rate Variability with Increased Arterial Stiffness in Predialysis. *Indian journal of nephrology*. 2017;27(6):446-51. Epub 2017/12/09.
130. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(6):479-83. Epub 2014/02/28.
131. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306. Epub 2007/04/18.
132. Mancia G, Grassi G. The central sympathetic nervous system in hypertension. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:329-35. Epub 2013/10/08.
133. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43(2):169-75. Epub 2003/11/12.
134. de Paula T, Neves MF, da Silva Itaborahy A, Monteiro W, Farinatti P, Cunha FA. Acute Effect of Aerobic and Strength Exercise on Heart Rate Variability and Baroreflex

Sensitivity in Men with Autonomic Dysfunction. *Journal of strength and conditioning research*. 2017. Epub 2017/12/23.

135. Dipla K, Zafeiridis A, Koidou I, Geladas N, Vrabas IS. Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(6):H2090-6. Epub 2010/10/19.

136. Heffernan KS, Collier SR, Kelly EE, Jae SY, Fernhall B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. *Int J Sports Med*. 2007;28(3):197-203. Epub 2006/10/07.

137. Willie CK, Ainslie PN, Taylor CE, Jones H, Sin PY, Tzeng YC. Neuromechanical features of the cardiac baroreflex after exercise. *Hypertension*. 2011;57(5):927-33. Epub 2011/03/23.

138. Pedersen B K SB. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2015;25(suppl 3):1 - 72.

139. Carvalho MHC CA, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e Resistencia à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):13-9.

140. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2121-30. Epub 2014/04/05.

141. Teixeira BC LA, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, Oliveira-Reischak A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014;13(2):108-15.

142. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Ungaro B, Corrado F, Silvestro A, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2001;24(3):193-9. Epub 2001/07/17.
143. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):304-13. Epub 2010/01/20.
144. Reinhardt RR, Bondy CA. Differential cellular pattern of gene expression for two distinct cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases in developing and mature rat brain. *Neuroscience*. 1996;72(2):567-78. Epub 1996/05/01.
145. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108(16):1917-23. Epub 2003/10/22.
146. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):221-8, 7-34. Epub 2009/04/25.
147. Libby P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
148. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):828-33. Epub 2002/03/29.
149. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, Thornbery DR, Shelp WR, Harrington AR, et al. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron*. 1986;43(2):87-92. Epub 1986/01/01.

12. AXENOS

1 – Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. DADOS DO INDIVÍDUO

Nome completo

Sexo ☐ Masculino

☐ Feminino

RG

Data de nascimento

Endereço completo

CEP

Fone

e-mail

2. RESPONSÁVEL LEGAL

Nome completo _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.) _____

Sexo ☐ Masculino☐ Feminino

RG _____

Data de nascimento _____

Endereço completo _____

CEP _____

Fone _____

e-mail _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. Título do Projeto de Pesquisa**

Efeito de uma sessão de exercício aeróbico no fluxo sanguíneo renal e periférico em pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo da gene da ECA.

2. Pesquisador Responsável

Profa. Dra. Tais Tinucci

3. Cargo/Função

Professora Doutora

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☒ RISCO MÍNIMO
 ☐ RISCO BAIXO
 ☐ RISCO MÉDIO
 ☐ RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

4 anos

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa;** Este estudo tem por objetivo avaliar o efeito de apenas uma sessão de exercício físico em bicicleta sobre o fluxo sanguíneo dos rins e da periferia do corpo em pacientes com doença renal crônica, que não necessitam de tratamento substitutivo. A importância de se conhecer como o exercício pode ajudar no fluxo sanguíneo nesses pacientes é principalmente devido ao fato da melhora da capacidade física e funcional desses pacientes, já que o exercício é bastante usado no tratamento de doenças cardiovasculares.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos; e
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas;
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência;
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade; e
4. disponibilidade de assistência no HU ou HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

--

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa

ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome legível)

ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio no fluxo sanguíneo renal e periférico de pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo da gene da ECA.

Pesquisador: Tais Tinucci

Área Temática:

Versão:

CAAE: 33073413.6.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 770.437

Data da Relatoria: 28/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto do Programa de Pós-graduação em Ciência da Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ele tem por objetivo analisar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio sobre o fluxo sanguíneo renal e periférico, o sistema renina angiotensina e a modulação simpática cardiovascular, levando em consideração a possível influência dos genótipos II e DD do gene da enzima conversora de angiotensina. Para tanto, as coletas serão conduzidas na Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFE) e na Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). A EEFE está sendo considerada como unidade sede, ao passo que a FMUSP está sendo considerada como unidade de apoio. Dessa forma, os proponentes já apresentaram a carta de apoio ao projeto de pesquisa da FMUSP.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar, em pacientes com doença renal crônica (estágio II e III), o efeito de uma sessão de exercício aeróbico sobre o fluxo sanguíneo renal e periférico, sobre o sistema renina angiotensina e sobre a modulação simpática cardiovascular. Adicionalmente, será analisada a possível influência dos genótipos II e DD do gene da enzima conversora de angiotensina sobre essas variáveis fisiológicas.

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65

Bairro: CIDADE INTERCAP

CEP: 06.757-060

UF: SP

Município: TABOAO DA SERRA

Telefone: (11)3091-3097

Fax: (11)3812-4141

E-mail: cep39@usp.br

ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio no fluxo sanguíneo renal e periférico de pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo da gene da ECA.

Pesquisador: Tais Tinucci

Área Temática:

Versão:

CAAE: 33073413.6.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 770.437

Data da Relatoria: 28/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto do Programa de Pós-graduação em Ciência da Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ele tem por objetivo analisar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio sobre o fluxo sanguíneo renal e periférico, o sistema renina angiotensina e a modulação simpática cardiovascular, levando em consideração a possível influência dos genótipos II e DD do gene da enzima conversora de angiotensina. Para tanto, as coletas serão conduzidas na Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFE) e na Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). A EEFE está sendo considerada como unidade sede, ao passo que a FMUSP está sendo considerada como unidade de apoio. Dessa forma, os proponentes já apresentaram a carta de apoio ao projeto de pesquisa da FMUSP.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar, em pacientes com doença renal crônica (estágio II e III), o efeito de uma sessão de exercício aeróbico sobre o fluxo sanguíneo renal e periférico, sobre o sistema renina angiotensina e sobre a modulação simpática cardiovascular. Adicionalmente, será analisada a possível influência dos genótipos II e DD do gene da enzima conversora de angiotensina sobre essas variáveis fisiológicas.

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65

Bairro: CIDADE INTERCAP

CEP: 06.757-060

UF: SP

Município: TABOAO DA SERRA

Telefone: (11)3091-3097

Fax: (11)3812-4141

E-mail: cep39@usp.br