DAVI ALVES DE SANTANA

**Efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de
pacientes com doença renal crônica não dialíticos**

São Paulo

2016

DAVI ALVES DE SANTANA

**Efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de
pacientes com doença renal crônica não dialíticos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências Médicas.

Área de Concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Hamilton Roschel

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santana, Davi Alves de

Efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de pacientes com
doença renal crônica não dialíticos / Davi Alves de Santana. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Hamilton Augusto Roschel da Silva.

Descritores: 1.Insuficiência renal crônica 2.Exercício 3.Rim/fisiologia 4.Taxa de
filtração glomerular 5.Albuminúria

USP/FM/DBD-279/16

AGRADECIMENTOS

A Deus por me guiar durante toda a minha vida, agindo maravilhosamente através das pessoas colocadas em meu caminho.

Aos meus pais pelo suporte espiritual, afetivo e financeiro dado a mim em todas as etapas da minha vida.

À minha namorada, Elaine, pelo apoio e companheirismo.

À minha família e meus amigos pelo incentivo.

Ao meu orientador, Hamilton Roschel, pela confiança em mim e pelos conselhos oferecidos durante todo o processo, contribuindo diretamente e indiretamente na minha formação acadêmica.

Aos professores Jacques Poortmans e Bruno Gualano pelas orientações e conselhos.

Aos meus colegas Alan Lins e Renato Pereira pela colaboração com a coleta e transporte das amostras.

A todos os professores que me ajudaram durante minha jornada estudantil, em especial à Prof. Natália Oliveira Vargas por me ajudar a dar o primeiro passo rumo ao mestrado.

Ao Dr. Egidio Lima Dorea e Dr. Gelba Pinto pelo recrutamento dos voluntários.

Ao Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora por disponibilizar seu espaço para a realização dos testes ergoespirométricos.

Ao Natan Daniel da Silva e ao Dr. Luis Augusto Riani Costa pela colaboração na realização dos testes ergoespirométricos.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário pelas análises bioquímicas realizadas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro oferecido através da bolsa estudantil registrada no processo 2014/04380-5.

“Pois Tu formaste os meus rins...”
Salmos 139:13

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 Introdução	1
2 Objetivos.....	4
2.1 Objetivo geral.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3 Revisão bibliográfica	5
3.1 Fisiologia renal	5
3.2 Doença renal crônica	7
3.2.1 Etiologia e classificação	7
3.2.2 Fisiopatogênese	9
3.3 Efeitos agudos do exercício aeróbio na função renal	11
4 Métodos	15
4.1 Sujeitos.....	15
4.2 Teste de esforço máximo progressivo	15
4.3 Protocolo de exercício.....	17
4.4 Coleta sanguínea	18
4.5 Dados da Função Renal.....	18
4.6 Análise estatística.....	19
5 Resultados	20
5.1 Sujeitos.....	20
5.2 Dados bioquímicos	20
5.2 Taxa de filtração glomerular	22
5.3 Albuminúria	23
6 Discussão	25
7 Conclusão	31
8 Referências bibliográficas	32
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC Doença Renal Crônica

ECA Enzima Conversora de Angiotensina II

eTFG Taxa de Filtração Glomerular Estimada

FSR Fluxo Sanguíneo Renal

IMC Índice de Massa Corpórea

LAN Limiar anaeróbico ventilatório

TFG Taxa de Filtração Glomerular

TFG_{Cr-Cl} Depuração de creatinina

VO₂ Consumo de Oxigênio

VO_{2máx} Consumo de oxigênio Máximo

VO_{2pico} Consumo de oxigênio Pico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenho experimental	17
Figura 2: Efeitos do exercício sobre a taxa de filtração glomerular	23
Figura 3: Efeitos do exercício sobre a albuminúria.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Progressão da DRC	8
Tabela 2: Prevalência de características clínicas nos pacientes	16
Tabela 3: Características dos sujeitos	21
Tabela 4: Dados bioquímicos	22

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1: Depuração de creatinina	19
---	-----------

Santana DA. *Efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de pacientes com doença renal crônica não dialíticos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: O exercício físico pode ser uma terapia coadjuvante para indivíduos com doença renal crônica (DRC), já que esta condição patológica tem sido associada a múltiplas comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos agudos do exercício sobre a função renal em pacientes com DRC em seus diferentes estágios. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos agudos do exercício aeróbico sobre a função renal em pacientes com DRC não dialíticos. **MÉTODOS:** Trinta e três indivíduos foram divididos em três grupos: *i*) pacientes nos estágios 1 e 2 (DRC₁₋₂; n= 11); *ii*) estágios 3 e 4 (DRC₃₋₄; n= 11); *iii*) indivíduos saudáveis (CON; n= 11). Todos os voluntários realizaram 30 minutos de exercício em esteira em intensidade correspondente ao limiar anaeróbio ventilatório (LAN) ($\%VO_{2\text{pico}} = 60 \pm 8$). Amostras de sangue foram coletadas antes, imediatamente após o exercício, 30 e 60 minutos após o exercício, e amostras de urina foram coletadas antes, 30, 60 e 90 minutos após o exercício para mensuração da creatinina e albuminúria. A taxa de filtração glomerular foi avaliada a partir da depuração endógena de creatinina (TFG_{Cr-Cl}) e estimada a partir da equação CKD-EPI 2009 ($e\text{TFG}$). **RESULTADOS:** Imediatamente após o exercício, não foram observadas alterações significantes na TFG_{Cr-Cl} e $e\text{TFG}$ em todos os grupos ($p > 0,05$). Embora ambos os grupos de pacientes com DRC tenham apresentado aumento da albuminúria imediatamente após o exercício, estes aumentos não foram significantes ($p > 0,05$). Nenhuma alteração na albuminúria foi detectada no grupo controle durante todo o protocolo ($p > 0,05$). **CONCLUSÃO:** Os resultados sugerem que uma sessão de exercício com duração de 30 minutos em intensidade moderada não compromete a função renal de pacientes com DRC. Em suma, estes dados suportam a noção de que o treinamento físico pode ser uma ferramenta terapêutica segura no manejo da DRC.

Descritores: insuficiência renal crônica; exercício; rim/fisiologia; taxa de filtração glomerular; albuminúria.

Santana DA. *Acute effects of aerobic exercise on renal function in non-dialysis chronic kidney disease patients* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

BACKGROUND: Physical exercise may be an adjunctive therapy for individuals with chronic kidney diseases (CKD) as this pathological condition has been associated with multiple comorbidities including hypertension and diabetes mellitus. However, little is known about the acute effects of exercise on renal function in patients with CKD at different stages. **AIM** To investigate the acute effects of aerobic exercise on renal function in patients at different stages of non-dialysis CKD. **METHODS:** Thirty-three subjects were divided into three groups as follows: *i*) patients in stages 1 and 2 (CKD₁₋₂; n= 11); *ii*) stages 3 and 4 (CKD₃₋₄; n= 11); *iii*) healthy individuals (CON; n= 11). Individuals performed 30 minutes of exercise on a treadmill in an intensity corresponding to the ventilatory anaerobic threshold (VAT) ($\%VO_{2peak} = 60 \pm 8$). Blood samples were collected before, immediately after exercise, 30 and 60 minutes after exercise and urine samples were collected before, 30, 60 and 90 minutes after exercise for creatinine and albuminuria assessments. Glomerular Filtration Rate (GFR) was estimated using the creatinine clearance (GFR_{Cr-CI}) and estimated using the CKD-EPI 2009 equation (eGFR). **RESULTS:** Immediately after exercise, GFR_{Cr-CI} and eGFR did not change significantly in all groups (all $p > 0.05$). Although both groups of CKD patients have shown increased albuminuria immediately after exercise, differences were not significant ($p > 0.05$). No change in albuminuria was detected in the control group throughout the protocol ($p > 0.05$). **CONCLUSION:** The results suggest that a 30-min moderate intensity aerobic exercise bout does not impair renal function in patients with CKD. Thus, these data support the notion that exercise training can be a safe therapeutic tool in the management of CKD.

Descriptors: renal insufficiency, chronic; exercise; kidney/physiology; glomerular filtration rate; albuminuria.

1. Introdução

O termo doença renal crônica (DRC) é utilizado para generalizar as doenças associadas ao sistema renal (1). A partir desta generalização, a presença de doenças renais na população torna-se mais evidente e os dados epidemiológicos são preocupantes. Atualmente, a DRC é considerada um problema mundial de saúde pública (2). Apesar dos esforços a fim de se quantificar a prevalência da DRC, o caráter insidioso da doença impede que dados precisos sejam fornecidos, especulando-se que esta questão seja mais alarmante (2, 3).

A DRC é caracterizada pelo declínio progressivo e irreversível da função renal e é classificada em cinco estágios baseados na taxa de filtração glomerular (TFG) (4). A TFG, definida como o volume plasmático filtrado pelos rins em uma dada unidade de tempo, é considerada o melhor parâmetro da função renal (5). Comumente, os quatro primeiros estágios da DRC são considerados como fase pré-dialítica ou não dialítica, pois ainda não há necessidade de manutenção da homeostase a partir do processo de diálise (2). Além da TFG, outro indicador importante de função renal é a albuminúria, que se refere à presença elevada de albumina na urina (6). A membrana glomerular em condições normais não permite a filtração desta proteína plasmática, pois esta apresenta um peso molecular muito alto e carga negativa (7). Uma taxa de excreção de albumina maior que 30mg/24h sugere a existência de lesão renal, sendo um dos critérios de classificação de indivíduos nos estágios iniciais da doença, independentemente do valor da TFG (2).

As principais causas da DRC são a hipertensão arterial e diabetes mellitus (4). Tais comorbidades, posteriormente, são agravadas com a função renal deteriorada (8). Esta interação permite designar a DRC como um fator de risco importantíssimo para o

desenvolvimento de complicações cardiovasculares. É bem documentado na literatura que o risco de mortes, eventos cardiovasculares e hospitalização aumentam consideravelmente na presença da DRC (9). Neste cenário, o tratamento das comorbidades associadas aparece como a medida terapêutica mais comum na DRC (10). A literatura suporta de maneira inequívoca a relevância terapêutica do exercício no combate às comorbidades relacionadas à DRC, tornando-se uma possibilidade terapêutica complementar na DRC (11, 12, 13, 14, 15, 16). Apesar de seus evidentes benefícios, a compreensão a respeito dos efeitos agudos do exercício sobre a função renal em pacientes com DRC ainda é limitada (17, 18). Na literatura são poucos os estudos que investigaram tais efeitos em indivíduos com função renal reduzida e os resultados são controversos, devido, particularmente, à adoção de protocolos experimentais diferentes (22, 23, 24). Ademais, até o momento, não há na literatura dados a respeito destes efeitos em pacientes não dialíticos considerando-se os diferentes estágios da doença.

Em indivíduos saudáveis, as respostas renais ao exercício já estão bem estabelecidas (19). Durante o esforço físico, a fim de atender a demanda metabólica dos músculos ativos, há uma diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR), que em repouso representa cerca de 20% do débito cardíaco (19, 20). Estas alterações hemodinâmicas estão estritamente relacionadas à atividade nervosa simpática e à ação hormonal. Em consequência da diminuição do FSR, observa-se uma queda da TFG, contudo, em menor proporção (18). O organismo tenta impedir quedas significativas da TFG aumentando fração de filtração, que se refere à porcentagem do fluxo sanguíneo que é filtrada pelo glomérulo (17, 18, 19). Durante o exercício observa-se também um aumento da albuminúria devido à alteração na permeabilidade da membrana glomerular decorrente de mudanças hemodinâmicas e eletrostáticas (17).

Destaca-se que, em indivíduos saudáveis, a queda da TFG e aumento da albuminúria durante o exercício são largamente dependentes da intensidade do exercício e possuem caráter transitório, sendo consideradas respostas fisiológicas, podendo não ser o caso na DRC (21, 22). Neste contexto, considerando que a diminuição excessiva da função renal durante o exercício possa ser prejudicial para pacientes com DRC, especialmente nos estágios finais da doença, a observação e análise da função renal durante e imediatamente após uma sessão de exercício físico podem fornecer dados importantes que incentivem a inclusão desta ferramenta terapêutica no tratamento destes pacientes, considerando que o receio de injúrias e agravamento da situação sejam uma das principais barreiras ao exercício na DRC (28).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos agudos do exercício físico aeróbio moderado sobre a função renal de pacientes com doença renal crônica não dialíticos em diferentes estágios da doença.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar os efeitos agudos do exercício físico aeróbio moderado sobre a TFG e albuminúria entre pacientes em diferentes estágios da DRC.
- Comparar os efeitos agudos do exercício físico aeróbio moderado sobre a TFG e albuminúria entre pacientes com DRC em diferentes estágios da doença e indivíduos saudáveis.

3. Revisão de literatura

3.1 Fisiologia renal

Os rins exercem papéis essenciais na manutenção da homeostase, regulando o volume de líquido corporal, mantendo o equilíbrio ácido-básico, eliminando substâncias tóxicas e secretando alguns hormônios (4). Sua importância é refletida pelo elevado fluxo sanguíneo direcionado para os rins em condições de repouso, representando cerca de 20% do débito cardíaco (20). Este fluxo sanguíneo renal elevado abastece cerca de 1 milhão de néfrons, túbulos uriníferos tortuosos que correspondem ao tecido funcional dos rins, o parênquima (29). Cada néfron contribui para a filtração do plasma sanguíneo, iniciando o processo de formação da urina. Para que a filtração seja exercida de forma efetiva, o néfron possui uma estrutura complexa composta pelo corpúsculo de Malpighi, por sua vez formada pelos capilares glomerulares e a cápsula de Bowman (30).

O volume de plasma sanguíneo filtrado pelas paredes dos capilares glomerulares por unidade de tempo, denominado TFG, assume um papel importante ao ser usado como marcador da função renal (5). A filtração glomerular é um processo possível pela diferença de pressão existente entre as estruturas envolvidas. O sangue conduzido pela arteríola aferente, derivada de um ramo da artéria renal, chega aos capilares glomerulares inseridos na cápsula de Bowman com uma pressão hidrostática em torno de 80 mmHg, porém, a pressão coloidosmótica do plasma, a pressão intersticial intrarenal e a resistência da cápsula de Bowman impedem que o fluido capilar atravesse exacerbadamente a parede capilar em direção ao interstício. Não obstante, a pressão resultante permite que cerca de 120 a 180 ml/min de plasma sejam filtrados a partir do glomérulo, formando um fluido praticamente livre de células e proteínas, denominado

de filtrado glomerular (31, 32). Neste cenário, destaca-se a capacidade dos rins em manter a TFG dentro de valores desejáveis mesmo com oscilações da pressão arterial a partir de dois mecanismos intrínsecos ao rim: *i*) reflexo miogênico na arteríola aferente e; *ii*) *feedback* túbulo-glomerular (32).

A composição do filtrado glomerular é determinada pelas características histológicas das membranas envolvidas no transporte do fluido. O endotélio glomerular fenestrado está subjacente à membrana basal glomerular, da qual constitui a principal barreira na filtração glomerular, permitindo que somente água, pequenas moléculas e íons passem a partir do sangue capilar (33). Uma característica importante desta barreira é seu caráter aniônico, tornando difícil a passagem de proteínas de carga negativa (34). Adjacente à membrana basal glomerular encontram-se os podócitos, células que participam na restrição da passagem de macromoléculas (35). Deste filtrado glomerular, 99% são reabsorvidos pela corrente sanguínea ao longo do néfron, especificamente no túbulo proximal e na alça de Henle, juntamente com todos os seus constituintes importantes como glicose, aminoácidos, K^+ , Na^+ , Cl^- , glicose e HCO_3^- . Algumas substâncias indesejáveis ao organismo como metabólitos de fármacos e de substâncias endógenas são secretadas pelos túbulos proximal e distal, finalizando a formação da urina que é conduzida ao ducto coletor (36). Os processos de filtração, reabsorção e secreção são grandemente influenciados por diversos hormônios como a vasopressina e a aldosterona (37, 38). Todo esse processo que tem seu ápice na formação da urina é diretamente influenciado pela TFG que, por sua vez, está estreitamente relacionada ao fluxo sanguíneo renal (32).

O padrão ouro para a avaliação da TFG vale-se da depuração de substâncias exógenas, como a inulina, as quais são livremente filtradas e não são reabsorvidas nem secretadas. Porém, pela falta de praticidade deste método e pelo alto custo, este não é

utilizado no cotidiano da prática médica (39). Atualmente, os métodos mais comuns na avaliação da TFG são a depuração da creatinina e as equações preditivas baseadas na creatinina sérica (5). A creatinina é um metabólito da creatina transformado no tecido muscular de maneira irreversível e espontânea todos os dias (40). Em situações estáveis, a estimativa da TFG a partir de equações tem sido bastante aceita, especialmente em indivíduos com TFG reduzida (41). Entretanto, em algumas situações como durante o exercício físico, parece que estas equações não são sensíveis às mudanças na TFG, tornando-se, portanto, inapropriadas (42). A depuração de creatinina endógena (TFG_{Cr-CI}), com amostras de sangue e urina, apesar de superestimar a TFG pela secreção tubular de creatinina, apresenta-se como um método acurado, quando realizado sob supervisão, e, sobretudo, sensível às mudanças ocasionadas pelo exercício, além de produzir mínimo desconforto ao sujeito (17, 42). Outra avaliação importante da função renal, e mais especificamente da estrutura renal, leva em consideração a presença de albumina na urina, pela qual permite inferir se existe lesão renal e apontar para eventuais anormalidades na permeabilidade da barreira tripla endotélio capilar–membrana basal glomerular–podócitos. Considera-se albuminúria quando a quantidade de albumina que é excretada na urina corresponde a uma taxa maior que 30mg/24h (7).

3.2 Doença renal crônica

3.2.1 Etiologia e classificação

O conjunto de patologias associadas ao declínio progressivo e irreversível da função e estrutura renal é generalizado pelo termo DRC (1). O emprego deste termo, além de tornar mais evidente sua prevalência na população, facilita a comunicação entre

os profissionais de saúde, uma vez que todas essas desordens renais afetam, por fim, a TFG (43). A DRC pode ser classificada sob o ponto de vista etiológico em glomerulopatias primárias, originadas por falhas intrínsecas ao glomérulo, e glomerulopatias secundárias, causadas por condições externas aos rins, das quais se destacam a hipertensão arterial e diabetes mellitus (1, 44, 45). Atualmente, estas duas condições são as principais causas da DRC e exercem papéis importantes nos estágios iniciais da DRC e na progressão da doença, sendo responsáveis por 71 % dos novos casos terminais de DRC nos Estados Unidos (8).

Portanto, a identificação das comorbidades associadas à DRC, especialmente a hipertensão arterial e diabetes mellitus, é relevante no contexto de profilaxia e tratamento. Indivíduos que apresentam tais fatores de risco precisam ser acompanhados e submetidos a tratamentos adequados. Quando não tratados, estes fatores facilitam o desenvolvimento de lesões do parênquima renal, o que levaria, posteriormente, à queda da TFG. O controle da DRC neste contexto é fundamental para que o indivíduo evite ou retarde o surgimento de uma insuficiência renal, da qual torna o paciente dependente de hemodiálise, sendo necessária a realização de um transplante (1, 8). A compreensão deste processo progressivo e irreversível é facilitada a partir da classificação utilizada atualmente pelos profissionais de saúde. O paciente com DRC pode ser classificado em um dos cinco estágios, baseados em sua TFG. A progressão da DRC está descrita na Tabela 1 (4, 43).

Tabela 1 – Progressão da DRC

Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Lesão renal com TFG normal	≥90
2	Lesão renal com TFG levemente reduzida	60–89

3	TFG moderadamente reduzida com ou sem lesão	30–59
4	TFG severamente reduzida com ou sem lesão	15–29
5	Falência Renal	<15

TFG= Taxa de filtração glomerular

3.2.2 Fisiopatogênese

É bem esclarecido pela literatura que a redução da massa renal, refletida pela diminuição da quantidade de néfrons, exerce um papel central na fisiopatologia da DRC (45, 46, 47). O envelhecimento, glomerulopatias primárias, hipertensão arterial, diabetes, agentes tóxicos e fatores genéticos e pré-natais causam diminuição na quantidade de néfrons, o que implica, posteriormente, em mudanças fisiológicas nos néfrons remanescentes. Por outra via, parece que a quantidade reduzida de néfrons no nascimento tem influência no desenvolvimento da hipertensão arterial essencial (48). As alterações fisiológicas dos néfrons restantes são os resultados de mudanças hemodinâmicas, das quais se originam, também, disfunções endoteliais glomerulares, desencadeando processos inflamatórios (4, 49, 50, 51).

Quando a massa renal é reduzida, ocorre uma hiperfiltração nos néfrons restantes a partir da diminuição da resistência da arteríola aferente, não acontecendo o mesmo com a arteríola eferente, aumentando, desta forma, a pressão hidráulica dos capilares glomerulares. (49, 52). Em suma, a hiperfiltração dos néfrons remanescentes causa hipertrofia destes néfrons e é essencial para que o fluxo sanguíneo renal continue elevado e a TFG permaneça dentro dos valores de referência. Porém, a longo prazo, os néfrons remanescentes são lesionados devido esta sobrecarga e os mecanismos de autorregulação renal tornam-se paulatinamente ineficazes. Postula-se que a pressão

aumentada nos capilares glomerulares induziria um alargamento no raio dos poros do endotélio glomerular diminuindo a capacidade de seletividade da membrana, apresentando, assim, no filtrado glomerular uma maior proporção de proteínas séricas, como a albumina aniônica, que não passaria tal membrana por possuir carga negativa equivalente à membrana basal glomerular (49, 50, 51). A excreção urinária excessiva de proteínas será o resultado desta injúria constante ao túbulo proximal que tenta reabsorver as proteínas do filtrado glomerular, mas possui uma capacidade reduzida para esta tarefa. A presença destas proteínas no epitélio dos túbulos proximais ativam genes que decodificam citocinas, endotelinas e quimiocinas. Tais processos inflamatórios e a hipertrofia dos néfrons mediada pela angiotensina II induzem a síntese de colágeno IV, atuando sinergicamente para a fibrogênese tubular (49, 51). Na nefropatia diabética, além de fatores hemodinâmicos, fatores metabólicos desempenham papéis importantes na progressão da DRC. A hiperglicemia crônica favorece a formação de proteínas glicosadas, responsáveis pelo aumento da concentração de determinadas citocinas, dentre as quais se destacam o fator de crescimento vascular endotelial e o fator de transformação de crescimento. Tais citocinas modificam a estrutura da matriz extracelular e contribuem para o aumento da permeabilidade vascular, provocando proteinúria (53). De forma geral, pacientes com DRC exibem valores elevados de marcadores de inflamação crônica (4).

Mesmo com a presença da lesão renal, a TFG pode continuar elevada; porém, não tratando os fatores que contribuem para a lesão renal, a TFG será paulatinamente afetada de forma negativa. A manutenção da pressão arterial sistêmica em níveis adequados evita a sobrecarga nos capilares glomerulares, desacelerando a perda da função quanto à permeabilidade glomerular às proteínas. As reações inflamatórias sinalizadas pelas mudanças estruturais e fisiológicas dos túbulos proximais

normalmente correlacionam-se com o declínio da função renal. A fibrose túbulo-intersticial, iniciada pela inflamação e induzida pela proteinúria, diminui a quantidade de néfrons funcionais, estimulando a liberação de angiotensina II que induzirá mais proteinúria, mantendo um ciclo vicioso que continuará até que um transplante ou sessões de hemodiálise tornem-se necessários (32, 38, 49, 53, 54, 55).

Portanto, pelo caráter progressivo desta condição, exige-se um controle minucioso dos fatores desencadeadores da lesão renal, a saber, a pressão arterial elevada e a diabetes mellitus. A triagem dos indivíduos que são predispostos a desenvolver a DRC também é importante no sentido de evitar que a doença seja detectada em estágios mais avançados, nos quais os gastos médicos mostram-se elevadíssimos e a qualidade de vida diminui significativamente (1, 9). Atualmente, o tratamento da DRC com anti-hipertensivos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina II (ECA) e diuréticos formam a linha de frente no combate a esta condição. Entretanto, outras ferramentas terapêuticas coadjuvantes precisam ser investigadas e dentre elas está o exercício físico, especialmente em pacientes pré-dialíticos. Se, por um lado, é bem estabelecido que o exercício, em particular o aeróbio, auxilia significativamente no combate às comorbidades, por outro lado o seu efeito sobre a função renal, sobretudo na DRC, permanece à espera de esclarecimentos (56).

3.3 Efeitos agudos do exercício físico aeróbio na função renal

O organismo possui a importante habilidade de manter a homeostasia diante de situações de estresse, dentre as quais está o exercício físico. Assim, o sistema renal adapta-se agudamente durante o exercício a fim de preservar a transferência de metabólitos e toxinas pelo glomérulo e evitar a desidratação excessiva (17, 19). As

principais alterações renais durante o exercício são observadas no FSR, TFG e proteinúria e são dependentes do tipo do exercício, de sua intensidade, do estado de hidratação e da temperatura ambiente (57). Apesar da menor produção científica a respeito da relação entre fisiologia renal e exercício em comparação a outros sistemas como o cardiovascular, os efeitos agudos do exercício aeróbio sobre a função renal em indivíduos saudáveis estão bem documentados (19).

Durante o exercício, o FSR é diminuído devido à ação do sistema nervoso simpático. As arteríolas aferentes possuem receptores adrenérgicos α_1 sensíveis, principalmente, à noradrenalina, que sob sua ação sofre vasoconstrição e, por conseguinte, diminui o FSR (38). Além disso, a vasoconstrição arteriolar durante o exercício físico não é só atribuída ao sistema nervoso simpático, mas também à ação da angiotensina II e da vasopressina (18). Uma vez que a liberação de catecolaminas aumenta proporcionalmente com a intensidade do exercício, quanto maior esta variável menor será o fluxo sanguíneo renal, redirecionando o sangue para os tecidos mais ativos durante o exercício (18, 19). Entretanto, devido ao aumento linear da fração de filtração, que corresponde à fração do fluxo sanguíneo renal que é filtrado, a TFG não diminui na mesma proporção que o fluxo sanguíneo renal, permanecendo praticamente estável até intensidades moderadas de exercício (17, 58, 59).

Outro parâmetro relevante da fisiologia renal associada ao exercício é a albuminúria. A presença de albumina na urina costuma ser maior na medida em que a intensidade do exercício aumenta, sendo esta variável mais influente do que a duração do exercício (21). Nota-se a associação positiva entre a intensidade do exercício e a albuminúria ao observar que só há elevação significativa deste parâmetro após aumento na concentração sanguínea de lactato – marcador metabólico de intensidade do exercício (17). No estudo realizado por Groop et al. (60), a intensidade correspondente a

75% da frequência cardíaca máxima não foi suficiente para provocar albuminúria em indivíduos saudáveis. O mecanismo fisiológico responsável pela elevação albuminúria é o aumento da permeabilidade glomerular. A passagem glomerular da albumina durante o exercício tem sido atribuída às alterações eletrostáticas na membrana glomerular devido aos produtos metabólicos do exercício e mudanças no pH sanguíneo, além de ser influenciado pelas modificações na hemodinâmica renal, estimuladas pelas catecolaminas e a angiotensina II (18, 19). A presença elevada de albumina e outras proteínas de menor peso molecular nos túbulos proximais propiciaria uma saturação na taxa de reabsorção, acarretando na excreção acentuada de proteínas (60). Este aumento da albuminúria, no entanto, é considerado uma resposta fisiológica e possui caráter transitório assim como a mudança na TFG (61).

A despeito destes achados, pouca evidência paira sobre os efeitos agudos do exercício físico na TFG e na albuminúria de pacientes com DRC. Taverner et al. (24) compararam os efeitos do exercício moderado na função renal de pacientes com função renal diminuída ($TFG = 65 \pm 16 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$) e indivíduos saudáveis e observaram que em ambos os grupos a TFG diminuiu em resposta ao exercício aeróbico, sendo que a queda da TFG no grupo com a função renal diminuída foi mais acentuada. A albuminúria não foi avaliada. No período de recuperação, compreendendo duas horas após o término do exercício, o comportamento da TFG foi similar ao grupo normal, apresentando os valores pré-exercício. Estes achados, contudo, são insuficientes para que conclusões sejam feitas, uma vez que o número amostral foi reduzido ($n=6$). Ademais, a intensidade do exercício foi fixada em 110 batimentos por minutos para todos os indivíduos, o que implica que a intensidade relativa tenha sido potencialmente diferente entre os indivíduos.

Apoiando a noção de que o exercício não provoca alterações prejudiciais em pacientes com DRC, Poortmans e Ouchinsky (22) observaram que idosos, geralmente acometidos por glomerulosclerose devido ao processo de envelhecimento, tiveram menor queda da TFG e da taxa de albuminúria que os indivíduos mais jovens durante o exercício até a exaustão, evidenciando que o processo de envelhecimento não torna o idoso necessariamente sujeito a anormalidades renais durante o exercício. De igual modo, Poortmans et al. (23) verificaram que em pacientes transplantados renais (TFG = 60 ml/min⁻¹/1,73 m²) e cardíacos (TFG = 76 ml/min⁻¹/1,73 m²) a TFG não diminuiu significativamente durante o exercício progressivo até a exaustão. Por outro lado, este estímulo foi suficiente para provocar albuminúria significativa nestes sujeitos.

Considerando que a diminuição excessiva da função renal pode ser prejudicial para pacientes com DRC, investigar os efeitos agudos do exercício na função renal é fundamental para que o exercício, considerado uma ferramenta importantíssima no manejo terapêutico das comorbidades associadas à DRC, possa ser apoiado como uma terapia coadjuvante para a população com DRC, especialmente àqueles correspondentes ao estágio 4 (TFG < 30 ml/min⁻¹/1,73m²), dos quais não foram contemplados em investigações prévias sobre os efeitos agudos do exercício.

4 Métodos

4.1 Sujeitos

Os pacientes foram recrutados no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e foram previamente diagnosticados com DRC de acordo com a recomendação atual (2). Eles foram classificados em um dos quatro estágios da doença renal e divididos em dois grupos experimentais: *i*) estágios 1 e 2 (DRC₁₋₂; n=11) *ii*) estágios 3 e 4 (DRC₃₋₄; n=11). Pacientes no estágio 5 não foram incluídos devido a gravidade da doença. As características clínicas (incluindo etiologia, terapia medicamentosa e comorbidades relacionadas) destes pacientes estão detalhadas na Tabela 2. Adicionalmente, sujeitos saudáveis (sem histórico de hipertensão ou diabetes mellitus), pareados por índice de massa corpórea (IMC), sexo e idade foram recrutados e alocados no grupo controle (CON). Os participantes selecionados foram informados sobre os detalhes da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelos comitês de ética do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e da Escola de Educação Física da Universidade de São Paulo.

4.2 Teste de esforço máximo progressivo

Antes do protocolo experimental, os voluntários foram submetidos ao teste de esforço máximo em esteira rolante (modelo ATL, Inbrasport, Brasil). A temperatura do laboratório no momento do teste esteve entre 20° e 24° C e a umidade relativa do ar a 60%. Durante o teste, a velocidade é constante, mas a inclinação da esteira aumenta 2% a cada 1 minuto (62). O consumo de oxigênio (VO₂) foi obtido e registrado usando um

sistema de calorimetria indireta (modelo Ultima CPX, Medical Graphics, Estados Unidos). A frequência cardíaca foi continuamente registrada em repouso, durante o exercício e no período de recuperação usando o eletrocardiograma de 12 derivações (Welch Allyn, Estados Unidos). O teste foi considerado máximo quando um dos seguintes critérios foi satisfeito: platô no VO_2 (aumento inferior a 150 ml/min entre dois estágios consecutivos) e razão de troca respiratória > 1.1 . $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi considerado como o VO_2 médio dos últimos 30 segundos do teste. O limiar anaeróbio ventilatório (LAN) e o ponto de compensação respiratória foram determinados seguindo os procedimentos descritos previamente (63).

Tabela 2 - Prevalência de características clínicas nos pacientes

	DRC ₁₋₂ (n=11)	DRC ₃₋₄ (n=11)
Etiologia		
Glomerulopatias primárias	3 (27%)	2 (18%)
Glomerulopatias secundárias	6 (54%)	9 (81%)
Desconhecida	2 (18%)	-
Tratamento medicamentoso		
Betabloqueadores	3 (27%)	11 (100%)
Diuréticos	3 (27%)	8 (72%)
Inibidores de ECA	3 (27%)	6 (54%)
Antagonistas do receptor de angiotensina	4 (36%)	1 (9%)
Antagonistas dos canais de cálcio	1 (9%)	6 (54%)
Hipoglicemiantes orais	2 (18%)	1 (9%)
Insulina	-	3 (27%)
Nitratos	-	2 (18%)
Estatinas	3 (27%)	2 (18%)
Doenças associadas		
Hipertensão Arterial	6 (54%)	10 (90%)
Diabetes	2 (18%)	4 (36%)
Dislipidemia	3 (27%)	2 (18%)

ECA= Enzima conversora de angiotensina; DRC₁₋₂ = Doença renal crônica estágios 1 e 2; DRC₃₋₄ = Doença renal crônica estágios 3 e 4

4.3 Protocolo de exercício

Após o teste de esforço máximo, os sujeitos retornaram ao laboratório no período da manhã para a realização do protocolo experimental representado na Figura 1. Duas horas antes do protocolo de exercício, os sujeitos esvaziaram a bexiga e anotaram precisamente o horário do esvaziamento. Antes de iniciar o exercício, eles esvaziaram novamente a bexiga e o volume total de urina foi anotado. Além disso, uma amostra de sangue foi coletada e os sujeitos beberam 300 ml de água. Logo em seguida, os sujeitos foram submetidos a 30 minutos de exercício em esteira rolante (modelo E750, Movement, Brasil) em intensidade moderada, correspondente à frequência cardíaca obtida no LAN ($\% \text{VO}_{2\text{pico}} = \sim 60$), monitorada por frequencímetro (modelo a3, Polar, Estados Unidos). A temperatura da sala foi mantida entre 20 e 24°C, tal qual no teste de esforço máximo. Amostras de sangue foram coletadas imediatamente, 30 e 60 minutos após o exercício. Os sujeitos esvaziaram a bexiga 30, 60 e 90 minutos após o exercício e o volume total de cada amostra foi registrado. Os sujeitos permaneceram em repouso na posição sentada durante todo o período pós-exercício e foram hidratados com 300 ml de água juntamente com as coletas de sangue, garantindo volumes de urina adequados para as análises, como proposto previamente (42).

Figura 1 - Protocolo Experimental

X= Momento da coleta; 120' Pré= 120 minutos antes do exercício; Basal= Imediatamente antes do exercício; Pós 0'= Imediatamente após o exercício; Pós 30'= 30 minutos após o término do exercício; Pós 60'= 60 minutos após o término do exercício; Pós 90'= 90 minutos após o término do exercício.

4.4 Coleta sanguínea

Amostras de sangue para a determinação das concentrações de creatinina foram obtidas via veia antecubital (10ml). As amostras foram coletadas em tubos com ativador de coágulo e gel separador (Tubo Gel SST® II Advance, BD) para a obtenção do soro e colocadas imediatamente em isopor com gelo. As amostras dos tubos com gel separador foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C na centrífuga (modelo Universal 32R, Hettich, Alemanha).

4.5 Dados da função renal

Logo após a coleta, as amostras de sangue e urina foram levadas ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, onde foram mensurados os parâmetros bioquímicos. A creatinina sérica e da urina foi mensurada utilizando o método do Picrato alcalino automatizado (23) e a albuminúria utilizando o método nefelométrico (modelo Advia 1800, Siemens, Alemanha) (65). O coeficiente de variação para todas as análises estiveram abaixo de 5%.

A TFG foi determinada a partir da TFG_{Cr-Cl} (1), que significa o volume de plasma que fica livre de creatinina por minuto. TFG_{Cr-Cl} foi determinada para os quatro pontos nos quais as amostras de sangue e urina foram obtidas. Adicionalmente, a TFG foi estimada utilizando a equação CKD-EPI 2009 ($eTFG$), descrita previamente (41).

$$\frac{\text{Creatinina}_{\text{urina}}}{\text{Creatinina}_{\text{Sangue}}} \times \frac{\text{Volume}_{\text{urina}}}{\text{Tempo}(\text{min})} \quad (I)$$

Equação 1 – Depuração de creatinina

4.7 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Os parâmetros analisados na urina e no soro correspondentes aos quatro tempos foram comparados por modelo misto para medidas repetidas, assumindo grupo e tempo como fatores fixos e sujeitos como fator randômico. Quando valores de F significantes foram identificados, o teste *post hoc* de Tukey foi aplicado para identificar diferenças significantes entre as médias selecionadas. O nível de significância adotado para todas as comparações foi de $p < 0,05$.

5 Resultados

5.1 Sujeitos

Trinta e três voluntários participaram deste estudo e suas principais características estão descritas na Tabela 3. Os três grupos não apresentaram diferenças significantes na idade e IMC ($p>0,05$). Os resultados obtidos no teste de esforço máximo progressivo revelaram que ambos os grupos com DRC apresentaram menor capacidade aeróbia, demonstrado pelos valores de VO_{2pico} quando comparados com o grupo CON ($p<0,05$ para todas as comparações). A concentração de hemoglobina exibiu um padrão similar entre os grupos CON e DRC_{1-2} , porém o grupo DRC_{3-4} apresentou valores inferiores quando comparados aos demais grupos ($p<0,05$ para todas as comparações). Pressão arterial de repouso, contudo, foi similar entre os três grupos ($p>0,05$ para todas as comparações). A respeito disso, destaca-se que alguns pacientes do grupo DRC_{1-2} e todos os pacientes do grupo DRC_{3-4} estavam sob medicação para controle da pressão arterial (Tabela 2). Importaneamente, a despeito de todos os grupos se exercitarem em porcentagens similares de VO_{2pico} (~60%; $p>0,05$ para todas as comparações), a frequência cardíaca durante o exercício foi significativamente maior no grupo CON quando comparado aos demais grupos ($p<0,05$ para todas as comparações).

5.2 Dados bioquímicos

Os dados bioquímicos obtidos durante o protocolo experimental estão descritos na Tabela 4. Não foram encontradas diferenças significantes na creatinina sérica e excreção de creatinina durante o protocolo para qualquer grupo ($p>0,05$ para todas as

comparações). Como esperado, a concentração de creatinina sérica foi significativamente maior no grupo DRC₃₋₄ quando comparado aos demais grupos em todos os tempos ($p < 0,05$ para todas as comparações). Apesar dos maiores valores, a creatinina sérica do grupo DRC₁₋₂ não foi significativamente diferente do grupo CON ($p > 0,05$). No que diz respeito à taxa de excreção de creatinina, um efeito principal de grupo, significando que maiores valores (independente do tempo) foram observados no grupo CON quando comparados com os demais grupos (ambos $p < 0,05$).

Tabela 3 - Características da amostra

	CON (n=11)	DRC ₁₋₂ (n=11)	DRC ₃₋₄ (n=11)
Idade (anos)	40 ± 9	45 ± 13	46 ± 9
Sexo (M/F)	7/4	6/5	7/4
IMC (Kg/m ²)	27,3 ± 5	26,8 ± 2	29,7 ± 6
Hemoglobina (g/dL)	14,6 ± 1,3	14,1 ± 1,3	12,7 ± 1,7 *†
PAS (mmHg)	114 ± 8	117 ± 10	127 ± 16
PAD (mmHg)	80 ± 8	75 ± 8	81 ± 10
VO _{2Pico} (ml/kg/min)	34 ± 9	26,8 ± 5*	22,2 ± 4 *
FC _{max} (bpm)	177 ± 13	161 ± 25	131 ± 20 * †
%VO _{2pico}	62 ± 8	60 ± 8	59 ± 8
FC _{exe} (bpm)	135 ± 10	119 ± 14*	103 ± 16 * †

Nota: Valores são mostrados como média ± desvio padrão. * $p < 0,05$ (vs. CON); † $p < 0,05$ (vs. DRC₁₋₂). M= Masculino; F= Feminino; IMC= Índice de massa corpórea; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; VO_{2Pico}= Consumo de oxigênio pico; bpm= Batimentos por minuto; FC_{max}= Frequência cardíaca máxima; %VO_{2pico}= Percentual do consumo de oxigênio pico durante o exercício; FC_{exe}= Frequência cardíaca durante o exercício CON= Controle; DRC₁₋₂ = Doença renal crônica estágios 1 e 2; DRC₃₋₄= Doença renal crônica estágios 3 e 4.

A diurese foi similar entre os grupos durante o protocolo de exercício ($p > 0,05$ para todas as comparações). O exercício, contudo, aumentou a diurese durante o período de recuperação nos grupos CON e DRC₁₋₂ quando comparado com o período basal, Pós 0' e Pós 30' ($p < 0,05$ para todas as comparações). Nenhuma alteração foi observada no grupo DRC₃₋₄.

Tabela 4 – Dados bioquímicos

	CON (n=11)	DRC ₁₋₂ (n=11)	DRC ₃₋₄ (n=11)
Creatinina Sérica (mg/dL)			
Basal	0,75 ± 0,14	0,96 ± 0,26	2,56 ± 1,01*†
Pós 0'	0,79 ± 0,14	1,04 ± 0,27	2,6 ± 1,01*†
Pós 30'	0,76 ± 0,14	0,98 ± 0,27	2,63 ± 1,02*†
Pós 60'	0,75 ± 0,15	0,97 ± 0,24	2,57 ± 1,03*†
Excreção de creatinina (mg/min) %			
Basal	0,97 ± 0,24	0,86 ± 0,22	0,82 ± 0,19
Pós 0'	0,94 ± 0,22	0,77 ± 0,18	0,76 ± 0,18
Pós 30'	1,00 ± 0,26	0,88 ± 0,18	0,79 ± 0,15
Pós 60'	1,05 ± 0,28	0,88 ± 0,22	0,82 ± 0,18
Diurese (ml/min)			
Basal §	1,2 ± 0,42	1,14 ± 0,53	1,09 ± 0,3
Pós 0'	0,97 ± 0,52	1,1 ± 0,45	1,00 ± 0,18
Pós 30'	1,39 ± 0,81+	2,42 ± 1,46	1,78 ± 0,81
Pós 60'	2,97 ± 1,49&#+	3,27 ± 1,76&#	2,04 ± 1,08
eTFG (ml/min/1.73m ²)			
Basal	117 ± 20	89 ± 20*	32 ± 14*†
Pós 0'	113 ± 20	85 ± 21*	31 ± 13*†
Pós 30'	116 ± 18	87 ± 20*	31 ± 13*†
Pós 60'	117 ± 19	89 ± 19*	32 ± 14*†

Nota: Valores são mostrados como média ± desvio padrão. * p< 0,05 (vs. CON); † p< 0,05 (vs. DRC₁₋₂); # p< 0,05 (vs. Basal, comparação intra-grupo) & p< 0,05 (vs. Pós 30', comparação intra-grupo); % Indica efeito principal de grupo (p<0,05 quando comparado o período basal com o Pós 30' e Pós 60'); \$ Indica efeito principal de tempo (p<0,05 quando comparado CON com os demais grupos). Basal= Imediatamente antes do exercício; Pós 0'= Imediatamente após o exercício; Pós 30'= 30 minutos após o término do exercício; Pós 60'= 60 minutos após o término do exercício; bpm= Batimentos por minuto; eTFG= Taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI 2009; CON= Controle; DRC₁₋₂ = Doença renal crônica estágios 1 e 2; DRC₃₋₄= Doença renal crônica estágios 3 e 4.

5.3 Taxa de filtração glomerular

A Figura 2 ilustra o comportamento da TFG_{Cr-Cl} dos três grupos durante o protocolo experimental. Como esperado, o grupo CON apresentou TFG_{Cr-Cl} significativamente maior que os grupos DRC₁₋₂ e DRC₃₋₄ no período basal (p<0,05 para todas as comparações). Uma vez que os grupos DRC foram divididos de acordo com o

estágio da doença, era esperado que a TFG_{Cr-CI} basal diferisse entre DRC_{1-2} e DRC_{3-4} ($p < 0,05$). eTFG apresentou o mesmo padrão que a TFG_{Cr-CI} (Tabela 4). Nenhuma alteração significativa intra-grupo foi encontrada em ambas variáveis ao decorrer do protocolo ($p > 0,05$).

Figura 2 - Efeitos do exercício sobre a taxa de filtração glomerular

Nota: * $p < 0,05$ (DRC_{1-2} vs. CON em todos os tempos); # $p < 0,05$ (DRC_{3-4} vs. CON and DRC_{1-2} em todos os tempos). Basal= Imediatamente antes do exercício; Pós 0'= Imediatamente após o exercício; Pós 30'= 30 minutos após o término do exercício; Pós 60'= 60 minutos após o término do exercício; CON= Controle; DRC_{1-2} = Doença renal crônica estágios 1 e 2; DRC_{3-4} = Doença renal crônica estágios 3 e 4.

5.4 Albuminúria

Os indivíduos saudáveis apresentaram valores esperados para albuminúria em repouso ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}^{-1}$), enquanto que o grupo DRC_{3-4} apresentou maiores valores de albuminúria em comparação ao grupo CON em todos os pontos ($p > 0,05$). O exercício não induziu alteração significativa da albuminúria no decorrer do tempo em nenhum dos

grupos ($p > 0,05$ comparações intra-grupo). Apesar de ambos os grupos de pacientes com DRC tenham apresentado aumento da albuminúria imediatamente após o exercício (DRC₁₋₂: 102%; DRC₃₋₄: 41%), estas mudanças não foram estatisticamente significantes; adicionalmente, 30 minutos após o término do exercício, valores de albuminúria foram virtualmente os mesmos observados em repouso em ambos os grupos. A Figura 3 mostra os resultados de albuminúria durante o protocolo experimental.

Figura 3 – Efeitos do exercício sobre a albuminúria

Nota: * $p < 0,05$ (DRC₁₋₂ vs. DRC₃₋₄ em todos os tempos); # $p < 0,05$ (CON vs. DRC₃₋₄ em todos os tempos). Basal= Imediatamente antes do exercício; Pós 0'= Imediatamente após o exercício; Pós 30'= 30 minutos após o término do exercício; Pós 60'= 60 minutos após o término do exercício; CON= Controle; DRC₁₋₂ = Doença renal crônica estágios 1 e 2; DRC₃₋₄ = Doença renal crônica estágios 3 e 4.

6 Discussão

O exercício físico tem sido considerado uma abordagem terapêutica importante na DRC (16). Apesar deste evidente interesse, o presente estudo foi o primeiro a investigar os efeitos agudos do exercício físico moderado (~60% do $\text{VO}_{2\text{Pico}}$) sobre a função renal de pacientes com DRC considerando os seus estágios. Os dois principais achados deste estudo foram: *i)* pacientes com DRC não apresentaram alteração significativa da $e\text{TFG}$ ou $\text{TFG}_{\text{Cr-Cl}}$ imediatamente após o exercício moderado, independente do estágio da doença; *ii)* exercício físico aeróbio moderado resulta em mesmo padrão de resposta da $e\text{TFG}$ ou $\text{TFG}_{\text{Cr-Cl}}$ em pacientes com DRC, independente do estágio da doença, e controles saudáveis, a despeito das diferenças basais entre os grupos na condição basal.

Durante o esforço moderado já é observada uma redistribuição do débito cardíaco em indivíduos saudáveis, reduzindo o FSR em cerca de 30% para suprir a demanda metabólica dos músculos ativos (19). Esta redução é resultado, principalmente, do aumento das catecolaminas circulantes e da atividade nervosa simpática nas arteríolas renais mediada pelos receptores α_1 (38). Como o FSR está diretamente relacionado com a TFG, a queda desta variável é considerada uma resposta fisiológica típica ao exercício. Contudo, a queda da TFG não foi proporcional à do FSR sugerida para a intensidade de exercício adotada neste estudo (19). Atribui-se esta resposta ao aumento da fração de filtração, porcentagem do plasma no glomérulo que é filtrado. Esta adaptação aguda evita a diminuição excessiva da TFG, prejudicando a eliminação de compostos tóxicos e desnecessários. Sugere-se que o principal mecanismo responsável pelo aumento da fração de filtração seja o aumento da

constrição das arteríolas eferentes que, por sua vez, aumenta a pressão hidrostática no glomérulo (17).

A partir dos dados obtidos neste estudo, parece razoável sugerir que, como em indivíduos saudáveis, pacientes com DRC aumentem a fração de filtração para evitar uma queda prejudicial da TFG. Pode-se hipotetizar, também, que haja um papel especial da angiotensina II, potente vasoconstritor das arteríolas eferentes, nos pacientes com DRC (67, 68, 69). Apesar de observar que alguns pacientes com DRC (n=11) estavam sob tratamento de inibidores da ECA, sabe-se que tais inibidores não são eficazes em conter o aumento de angiotensina II promovido pelo exercício (67). Uma limitação do presente estudo diz respeito à não mensuração das concentrações sanguíneas de angiotensina II, impossibilitando maiores inferências sobre sua relação com os parâmetros de função renal acessados.

Indivíduos com DRC possuem uma ativação simpática elevada, o que causaria maior aumento na resistência das arteríolas aferentes e, por conseguinte, diminuiria exacerbadamente o FSR e a TFG (70). Contudo, um recente estudo observou hipotensão arterial pós-exercício em indivíduos classificados nos estágios 2 e 3 da DRC logo após 45 minutos de exercício (50% do $VO_{2máx}$) devido à diminuição da atividade nervosa simpática, o que poderia refletir em uma menor queda da TFG (71). Headley et al. (72) também observaram o mesmo comportamento da pressão arterial após o exercício para a mesma intensidade de exercício em pacientes classificados entre os estágios 2 e 4. Além disso, pode-se considerar que a hiperatividade simpática nos pacientes com DRC também tenha sido influenciada pelo uso de ECA, os quais foram mantidos nos estudos supracitados, uma vez que a eficácia desta conduta terapêutica na redução da atividade simpática nestes pacientes tem sido evidenciada (70, 73).

Considerando os nossos achados e colocando-os em perspectiva com a literatura, é possível especular que a administração de anti-hipertensivos (observados em todos os sujeitos do grupo DRC₃₋₄ e em alguns voluntários do grupo DRC₁₋₂) pode ter atenuado a queda da TFG (74). Em contraste aos nossos achados, Taverner et al. (24) observaram maior queda da TFG em indivíduos com função renal moderadamente diminuída quando comparados às suas contrapartes saudáveis (35% vs. 11%). Apesar dos autores sugerirem ter utilizado um exercício de intensidade considerada também moderada, é fundamental notar que esta foi fixada em uma frequência cardíaca de 110 bpm para todos os pacientes, o que poderia implicar em intensidades relativas significativamente diferentes, dado a menor aptidão aeróbia de pacientes com DRC (27). No presente estudo, a escolha da intensidade do exercício correspondente ao primeiro limiar anaeróbio, além de considerar a baixa capacidade aeróbia dos pacientes com DRC nos estágios mais avançados, permitiu que todos os indivíduos fossem igualmente estressados sob o ponto de vista metabólico.

Além da TFG, a albuminúria é considerada outro parâmetro importante da fisiologia renal relacionada ao exercício. A albuminúria induzida pelo exercício é um desfecho normalmente encontrado em indivíduos saudáveis e possui caráter transitório (17). Entretanto, está bem estabelecida na literatura que a intensidade relativa do exercício é a principal variável responsável pelo aumento da albuminúria após o esforço. Além disso, sabe-se que há uma relação inversa entre intensidade do exercício e tempo necessário para retorno deste parâmetro aos valores basais (21). Neste cenário, Poortmans et al. (17) destacam que só há albuminúria marcante após o início do acúmulo de lactato do sangue, sendo este, um importante marcador de intensidade do exercício. Assim, era esperado que a intensidade adotada neste estudo não fosse suficiente para provocar aumento na albuminúria em indivíduos saudáveis. Por outro

lado, apesar de não se encontrar diferenças estatisticamente significantes, ambos os grupos de pacientes com DRC apresentaram aumento virtual na albuminúria, mesmo em intensidades reduzidas de exercício. Ainda, este aumento foi transiente, e os valores retornaram aos valores basais após 30 minutos de recuperação e permaneceu estável até o fim do período de recuperação.

Baseado nos resultados do presente estudo é interessante notar que a albuminúria basal, mais do que a severidade da doença, parece desempenhar um papel na albuminúria induzida pelo exercício, uma vez que somente pacientes com albuminúria basal (DRC₁₋₂ n=8; DRC₃₋₄ n=9) apresentaram aumentos da albuminúria em resposta ao exercício. Observações similares foram feitas em uma amostra com pacientes diabéticos dependentes de insulina após uma sessão de exercício (60). Por outro lado, em indivíduos saudáveis, postula-se que a albuminúria induzida pelo exercício se deve a alterações hemodinâmicas e eletrostáticas na membrana glomerular, aumentando sua permeabilidade (18).

Em condições patológicas, angiotensina II tem sido considerada uma das principais responsáveis pela progressão da injúria glomerular. Sua ação provoca mudanças na hemodinâmica glomerular e elevação da pressão hidráulica transcápsular, aumentando, assim, a fração de filtração e a passagem de macromoléculas através da membrana glomerular como a albumina (19, 68). Neste contexto, tem sido demonstrado que a administração de inibidores de ECA diminui albuminúria basal e após o exercício em pacientes com DRC (76, 77), suportando os resultados do presente estudo uma vez que a maioria dos pacientes estava sobre tratamento com inibidores de ECA.

Adicionalmente, mudanças no pH sanguíneo e nas concentrações de metabólitos formados durante o exercício podem diminuir as cargas aniônicas na membrana glomerular, aumentando sua permeabilidade (19). A deficiência de óxido nítrico,

normalmente encontrada em pacientes com DRC, pode, em parte, explicar este fenômeno, uma vez que se tem especulado sua ação em preservar a permeabilidade glomerular ao reduzir os potenciais efeitos negativos dos superóxidos (78, 79). Embora a albuminúria induzida pelo exercício em sujeitos saudáveis está mais associada ao aumento da permeabilidade glomerular, pode-se hipotetizar que a saturação no processo de reabsorção tubular também influencie este desfecho na DRC, pois este mecanismo está associado às alterações na albuminúria basal nestes pacientes. Do ponto de vista prático, o impacto do treinamento na albuminúria induzida pelo exercício na DRC é desconhecido. Sua atenuação após o treinamento parece ser um ajuste desejável e passível de especulação, uma vez que em indivíduos saudáveis esta adaptação já foi confirmada (17).

A hidratação realizada pelos voluntários pode ter amenizado a queda da TFG durante o exercício, auxiliado no restabelecimento da mesma durante a recuperação e diminuído o efeito antidiurético do exercício como proposto por Poortmans (19). Sabe-se que o efeito antidiurético durante o exercício é dependente do aumento das concentrações de vasopressina, o que acontece somente em intensidades mais elevadas (80, 81). Assim, era esperado que esta intensidade de exercício não fosse capaz de produzir um efeito antidiurético marcante. Observou-se que a diurese em todos os grupos apresentou o mesmo comportamento diante da hidratação proposta, sem a ocorrência de eventos adversos nos pacientes com DRC, suportando, parcialmente, a recomendação desta conduta.

Destaca-se, no presente estudo, a sua aplicabilidade prática devido à manutenção da terapia medicamentosa. Em um contexto clínico, onde um dos principais motivos relatados por pacientes com DRC para não se fazer exercício físico é o medo de injúrias, este estudo sugere que pacientes com DRC sob tratamento medicamentoso

podem ser submetidos a sessões de exercício moderado ($\sim 60\% \text{ VO}_{2\text{máx}}$) sem sofrerem prejuízo da função renal. Uma vez que pacientes com DRC apresentam uma prevalência elevada de hipertensão arterial e diabetes, observada neste estudo, e que o exercício é considerado uma intervenção importante no controle destas comorbidades, os achados do presente estudo apoiam a aplicação desta intervenção na DRC.

8 Conclusão

Os resultados sugerem que uma sessão de exercício com duração de 30 minutos em intensidade moderada não compromete a função renal de pacientes com DRC bem hidratados e sob tratamento medicamentoso, sem provocar alterações significantes na TFG. Apesar de não se encontrar diferenças estatísticas, o aumento da albuminúria nos pacientes com DRC imediatamente após o exercício foi observado, mas retornou aos níveis basais em 30 minutos após o término do exercício. Destaca-se que estas respostas foram parcialmente semelhantes em indivíduos saudáveis. Em suma, estes dados suportam a noção de que o treinamento físico pode ser uma ferramenta terapêutica segura no manejo da DRC.

9 Referências

1. LEVEY, Andrew S.; CORESH, Josef. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165-180, 2012.
2. LEVEY, Andrew S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney international**, v. 67, n. 6, p. 2089-2100, 2005.
3. EL NAHAS, A. Meguid; BELLO, Aminu K. Chronic kidney disease: the global challenge. **The Lancet**, v. 365, n. 9456, p. 331-340, 2005.
4. DUNGEY, Maurice et al. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. **International journal of endocrinology**, v. 2013, 2013.
5. STEVENS, Lesley A. et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, 2006.
6. COMPER, Wayne D. et al. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 295, n. 6, p. F1589-F1600, 2008.
7. TOJO, Akihiro; KINUGASA, Satoshi. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. **International journal of nephrology**, v. 2012, 2012.
8. COLLINS, Allan J. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 53, n. 3, p. S71-S77, 2009.
9. GO, Alan S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 13, p. 1296-1305, 2004.
10. QASEEM, Amir et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of internal medicine**, v. 159, n. 12, p. 835-847, 2013.
11. NYLEN, E. S. et al. Enhanced fitness and renal function in Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 10, p. 1342-1345, 2015.
12. PECHTER, Ülle et al. Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. **International Journal of Rehabilitation Research**, v. 26, n. 2, p. 153-156, 2003.
13. SMART, Neil A. et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 16, n. 5, p. 406-411, 2013.
14. YOKOYAMA, Hisayo. Clinical Application of Exercise Therapy in Diabetes with Chronic Kidney Disease. In: **Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus**. Springer Japan, 2016. p. 279-296.
15. BRONAS, Ulf G. Exercise training and reduction of cardiovascular disease risk factors in patients with chronic kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 16, n. 6, p. 449-458, 2009.
16. HEIWE, Susanne; JACOBSON, Stefan H. Exercise training for adults with chronic kidney disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 10, n. 10, p. CD003236, 2011.
17. POORTMANS, Jacques R.; VANDERSTRAETEN, Jacques. Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. **Sports Medicine**, v. 18, n. 6, p. 419-437, 1994.

18. POORTMANS, J. R. La réponse rénale à l'exercice chez le sujet sain et pathologique. **Néphrologie**, v. 16, n. 4, p. 317-324, 1995.
19. POORTMANS, Jacques R. Exercise and renal function. **Sports Medicine**, v. 1, n. 2, p. 125-153, 1984.
20. HURA, Claudia; STEIN, Jay H. Renal blood flow. **Comprehensive Physiology**, 2011.
21. POORTMANS, J. R.; LABILLOY, D. The influence of work intensity on postexercise proteinuria. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 57, n. 2, p. 260-263, 1988.
22. POORTMANS, Jacques R.; OUCHINSKY, Michel. Glomerular filtration rate and albumin excretion after maximal exercise in aging sedentary and active men. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 11, p. 1181-1185, 2006.
23. POORTMANS, J. R. et al. Renal responses to exercise in heart and kidney transplant patients. **Transplant international**, v. 10, n. 4, p. 323-327, 1997.
24. TAVERNER, D. et al. Effects of exercise on renal function in patients with moderate impairment of renal function compared to normal men. **Nephron**, v. 57, n. 3, p. 288-292, 1991.
25. JOHANSEN, Kirsten L. Exercise and chronic kidney disease. **Sports medicine**, v. 35, n. 6, p. 485-499, 2005.
26. BEDDHU, Srinivasan et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 12, p. 1901-1906, 2009.
27. HAWKINS, Marquis S. et al. Association between physical activity and kidney function: National Health and Nutrition Examination Survey. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 8, p. 1457-64, 2011.
28. CLARKE, Amy L. et al. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 11, p. 1885-1892, 2015.
29. BERTRAM, John F. et al. Human nephron number: implications for health and disease. **Pediatric nephrology**, v. 26, n. 9, p. 1529-1533, 2011.
30. KRIZ, Wilhelm et al. A standard nomenclature for structures of the kidney. **Comprehensive Physiology**, 1988.
31. HALL, John E. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. Elsevier Health Sciences, 2015.
32. PALMER, Biff F. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1256-1261, 2002.
33. LAURIE, G. W. et al. Fine structure of the glomerular basement membrane and immunolocalization of five basement membrane components to the lamina densa (basal lamina) and its extensions in both glomeruli and tubules of the rat kidney. **American journal of anatomy**, v. 169, n. 4, p. 463-481, 1984.
34. KANWAR, Y. S.; FARQUHAR, M. G. Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localization to the laminae rarae by cationic probes. **The Journal of cell biology**, v. 81, n. 1, p. 137-153, 1979.
35. MUNDEL, Peter; KRIZ, Wilhelm. Structure and function of podocytes: an update. **Anatomy and embryology**, v. 192, n. 5, p. 385-397, 1995.

36. ROSSI, R. et al. Assessment of tubular reabsorption of sodium, glucose, phosphate and amino acids based on spot urine samples. **Acta Paediatrica**, v. 83, n. 12, p. 1282-1286, 1994.
37. ODLIND, Bo; BEERMANN, Björn. Renal tubular secretion and effects of furosemide. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 784-790, 1980.
38. DIBONA, Gerald F. Neural control of renal function in health and disease. **Clinical Autonomic Research**, v. 4, n. 1-2, p. 69-74, 1994.
39. THOMAS, Lothar; HUBER, Andreas R. Renal function—estimation of glomerular filtration rate. **Clinical Chemical Laboratory Medicine**, v. 44, n. 11, p. 1295-1302, 2006.
40. WYSS, Markus; KADDURAH-DAOUK, Rima. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological reviews**, v. 80, n. 3, p. 1107-1213, 2000.
41. LEVEY, Andrew S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.
42. POORTMANS, Jacques R. et al. Limitations of serum values to estimate glomerular filtration rate during exercise. **British journal of sports medicine**, 2012.
43. LEVEY, Andrew S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 2, p. 137-147, 2003.
44. GROSS, Jorge L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes care**, v. 28, n. 1, p. 164-176, 2005.
45. HOY, Wendy E. et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 9, p. 2557-2564, 2005.
46. GROB, Marie-Luise; AMANN, Kerstin; RITZ, Eberhard. Nephron number and renal risk in hypertension and diabetes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 3 suppl 1, p. S27-S29, 2005.
47. KRIZ, Wilhelm; LEHIR, Michel. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. **Kidney international**, v. 67, n. 2, p. 404-419, 2005.
48. KELLER, Gunhild et al. Nephron number in patients with primary hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 2, p. 101-108, 2003.
49. REMUZZI, Giuseppe; BERTANI, Tullio. Pathophysiology of progressive nephropathies. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 20, p. 1448-1456, 1998.
50. KIMURA, G. et al. Intrarenal hemodynamics in patients with essential hypertension. **Circulation research**, v. 69, n. 2, p. 421-428, 1991.
51. SCHNAPER, H. William. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, p. 1-10, 2013.
52. HOSTETTER, T. H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 241, n. 1, p. F85-F93, 1981.
53. COOPER, Mark E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. **The Lancet**, v. 352, n. 9123, p. 213-219, 1998.
54. LAPINSKI, Radoslaw et al. Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 5, p. 653-660, 1996.

55. JAFAR, Tazeen H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n. 4, p. 244-252, 2003.
56. HOWDEN, Erin J.; COOMBES, Jeff S.; ISBEL, Nicole M. The role of exercise training in the management of chronic kidney disease. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 24, n. 6, p. 480-487, 2015.
57. BELLINGHERI, Guido; SAVICA, Vincenzo; SANTORO, Domenico. Renal alterations during exercise. **Journal of Renal Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 158-164, 2008.
58. KACHADORIAN, WILLIAM A.; JOHNSON, ROBERT E. Renal responses to various rates of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 28, n. 6, p. 748-752, 1970.
59. GRIMBY, Gunnar. Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads. **Journal of Applied Physiology**, v. 20, n. 6, p. 1294-1298, 1965.
60. GROOP, L. et al. The effect of exercise on urinary excretion of different size proteins in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v. 50, n. 5, p. 525-532, 1990.
61. POORTMANS, Jacques R.; RAMPAER, Luc; WOLFS, Jean-Claude. Renal protein excretion after exercise in man. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 58, n. 5, p. 476-480, 1989.
62. WINNICK, Jason J. et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 771-778, 2008.
63. DE SALLES PAINELLI, Vítor et al. Creatine supplementation prevents acute strength loss induced by concurrent exercise. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 8, p. 1749-1755, 2014.
64. JADELSON, Andrade et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 78, 2002.
65. FERNÁNDEZ, I. Fernández et al. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. **Acta diabetologica**, v. 35, n. 4, p. 199-202, 1998.
66. URHAUSEN, A. et al. Plasma catecholamines during endurance exercise of different intensities as related to the individual anaerobic threshold. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 69, n. 1, p. 16-20, 1994.
67. ALDIGIER, J. C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 21, n. 2, p. 289-295, 1993.
68. BREWSTER, Ursula C.; PERAZELLA, Mark A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. **The American journal of medicine**, v. 116, n. 4, p. 263-272, 2004.
69. HALL, JOHN E. et al. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 233, n. 5, p. F366-F372, 1977.
70. NEUMANN, Jutta et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. **Kidney international**, v. 65, n. 5, p. 1568-1576, 2004.

71. APRILE, Daniele CB et al. Post-Exercise Hypotension Is Mediated by a Decrease in Sympathetic Nerve Activity in Stages 2-3 CKD. **American journal of nephrology**, v. 43, n. 3, p. 206-212, 2016.
72. HEADLEY, Samuel A. et al. Immediate blood pressure-lowering effects of aerobic exercise among patients with chronic kidney disease. **Nephrology**, v. 13, n. 7, p. 601-606, 2008.
73. LIGTENBERG, Gerry et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 17, p. 1321-1328, 1999.
74. SVARSTAD, E. et al. Effect of light exercise on renal hemodynamics in patients with hypertension and chronic renal disease. **Scandinavian journal of urology and nephrology**, v. 36, n. 6, p. 464-472, 2002.
75. HIDAKA, Sumi et al. Exercise-Induced Proteinuria in Diseases with Metabolic Disorders. **Kidney, protein and drugs**, v. 83, p. 136-143, 1990.
76. BJÖRCK, Staffan et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. **Bmj**, v. 304, n. 6823, p. 339-343, 1992.
77. INSERRA, Felipe et al. Decrease of exercise-induced microalbuminuria in patients with type I diabetes by means of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. **American journal of kidney diseases**, v. 27, n. 1, p. 26-33, 1996.
78. BAYLIS, Chris. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 294, n. 1, p. F1-F9, 2008.
79. SHARMA, Mukut et al. Nitric oxide preserves the glomerular protein permeability barrier by antagonizing superoxide. **Kidney international**, v. 68, n. 6, p. 2735-2744, 2005.
80. LEEHEY, David J. et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. **Cardiovasc Diabetol**, v. 8, p. 62, 2009.
81. WADE, CHARLES E.; CLAYBAUGH, JOHN R. Plasma renin activity, vasopressin concentration, and urinary excretory responses to exercise in men. **Journal of Applied Physiology**, v. 49, n. 6, p. 930-936, 1980.
82. FREUND, BEAU J. et al. Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent. **Journal of Applied Physiology**, v. 70, n. 2, p. 900-906, 1991.

APÊNDICE

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa
Formulário E

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

Efeitos Agudos do Exercício Físico Aeróbico sobre a Função Renal em Pacientes com Doença Renal Crônica Não Dialíticos

2. Pesquisador Responsável

Hamilton Augusto Roschel da Silva

3. Cargo/Função

Livre Docente da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

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

2 anos

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

1. Atualmente, a doença renal crônica é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Os pacientes que evoluem para o tratamento dialítico apresentam uma mortalidade anual de 15%, sendo que a maior parte decorre de complicações cardiovasculares. Torna-se importante investigar estratégias que possam ser benéficas para a saúde e qualidade de vida destes pacientes. O objetivo deste estudo é investigar os efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de pacientes com doença renal crônica não dialíticos.
2. Este trabalho será dividido em duas etapas. Na primeira etapa, será realizado um teste em esteira rolante para avaliar a aptidão cardiorrespiratória. Em um segundo momento, será realizada uma caminhada em esteira rolante com duração de 30 minutos. Neste dia, serão coletadas amostras de sangue e urina em quatro momentos diferentes: antes do exercício e três vezes após o exercício com intervalos de 30 minutos entre as coletas.
3. Os riscos envolvidos na pesquisa serão mínimos, pois a atividade física será realizada sob a coordenação direta, sendo que o primeiro teste será realizado sob supervisão médica.
4. Este trabalho, ao investigar o comportamento da função renal durante o exercício físico, pode contribuir para a afirmação desta prática em pacientes com doença renal crônica, melhorando a qualidade de vida e a saúde desta população.

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.

Egídio Lima Dórea
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565
Tel.: (11) 98354-9672

Davi Alves de Santana
Av. Prof. Mello de Moraes, 65
Tel.: (11) 95452-8203

Hamilton Augusto Roschel da Silva
Av. Prof. Mello de Moraes, 65
Tel.: (11) 3091-8783

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)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos Agudos do Exercício Físico Aeróbico sobre a Função Renal de Pacientes com Doença Renal Crônica Não Dialíticas

Pesquisador: Hamilton Augusto Roschel da Silva

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30866114.7.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 667.387

Data da Relatoria: 29/05/2014

Apresentação do Projeto:

Na prática médica, o termo doença renal crônica (DRC) é utilizado para generalizar as desordens associadas ao sistema renal e, atualmente, é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. É bem documentado que o risco de mortes, eventos cardiovasculares e hospitalização aumentam consideravelmente na presença da DRC. Diante deste fato, o exercício físico emerge como uma medida terapêutica alternativa para esta população, tornando necessária a investigação dos seus efeitos sobre o comportamento renal.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo será investigar os efeitos agudos do exercício físico aeróbico sobre a função renal de pacientes renais crônicos não dialíticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos provenientes desta pesquisa são baixos pelo fato do protocolo não exigir períodos de jejum e abstinência de medicamentos aos participantes e pela sessão de exercício ser acompanhada por um profissional de educação física com uma intensidade pré determinada por um teste ergoespirométrico sob supervisão de um médico.

Os voluntários receberão ao final de sua participação do estudo o laudo do teste de esforço progressivo, facilitando a inclusão dos mesmos em um programa de atividade física e terão os

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65

Bairro:

CEP: 05.757-060

UF: SP

Município:

Telefone: (11)3091-3097

Fax: (11)812-4141

E-mail: cep39@usp.br

Continuação do Parecer: 667.387

resultados dos exames registrados em seus prontuários. A longo prazo, a partir dos resultados do presente estudo, tais indivíduos terão maior respaldo para iniciar ou manter a rotina de atividades físicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com desenho coeso e coerente. Respeitando e minimizando os possíveis riscos para os sujeitos e produzindo benefícios plausíveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE conciso, e de fácil compreensão.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado na reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo realizada em 29/05/2014.

29 de Maio de 2014

Assinado por:
Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof Mello Moraes, 65

Bairro:

CEP: 06.757-060

UF: SP

Município:

Telefone: (113)091-3097

Fax: (113)812-4141

E-mail: cep39@usp.br

São Paulo, 28 de julho de 2014.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Dr. Hamilton Augusto Roschel da Silva
Escola de Educação Física e Esporte
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Efeitos agudos do exercício físico aeróbio sobre a função renal de pacientes com Doença Renal Crônica não dialíticos"

Pesquisador(a) responsável: Dr. Hamilton Augusto Roschel da Silva

Equipe de Pesquisa: Davi Alves de Santana, Bruno Gualano, Gelba Almeida Pinto, Egidio Lima Dórea

CAAE: 30866114.7.0000.5391

Registro CEP-HU/USP: 1398/14

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 25 de julho de 2014, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 26 de janeiro de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP