

Kátia Bilhar Scapini

Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica

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

Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Orientadora: Maria Cláudia Irigoyen.

São Paulo

2016

Kátia Bilhar Scapini

Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica

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

Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Orientadora: Maria Cláudia Irigoyen.

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

Scapini, Kátia Bilhar

Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica / Kátia Bilhar Scapini. -- São Paulo, 2016.

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

Orientadora: Maria Cláudia Costa Irigoyen.

Descritores: 1.Insuficiência renal crônica 2.Músculos respiratórios 3.Fraqueza muscular 4.Sistema nervoso autônomo 5.Barorreflexo 6.Consumo de oxigênio 7.Diálise renal

USP/FM/DBD-468/16

DEDICATÓRIA

Inicialmente gostaria de dedicar essa tese, e deixar algumas palavras escritas aqui, para alguém que não está mais nesse plano. **Mãe** a tua partida tão repentina e inesperada com certeza abalou toda a família. Racionalmente sei que se eu estivesse presente quando tudo aconteceu provavelmente nada teria sido diferente. Mas as tuas palavras quando contei a minha decisão de mudar para São Paulo para fazer o doutorado ainda ecoam na minha mente “Será que é necessário ir para um lugar tão distante?” Mas fiz a minha escolha e você e o resto da família, como sempre, me apoiaram, mesmo que isso nos custasse um preço tão alto. Não pude te dizer antes de você partir que, embora tivéssemos nossas diferenças, eu te amava e ainda te amo incondicionalmente. Muito obrigada por tudo minha mãe, mas principalmente obrigada pela família que constituiu, uma família onde com certeza o amor é o pilar fundamental!

Ademais, dedico essa tese as pessoas mais importantes da minha vida: meu pai **Itacir Scapini**, minhas irmãs **Itamara** e **Naiaja**, meu esposo **Oscar** e minha sogra **Sílvia**.

Pai obrigada por tudo que me ensinou nessa vida, por ser um exemplo de caráter, de generosidade e de superação, ao qual sempre pude me espelhar. Tenho um orgulho imenso de ser tua filha!

Itamara e **Naiaja** vocês são muito importantes na minha vida. São com certeza minhas melhores amigas e tenho certeza que sempre estaremos juntas independente da distância! Pai, Ita e Naia como foi difícil ficar longe de vocês, essa com certeza foi a parte mais difícil de todas! Ita obrigada por ter me dado a oportunidade de ser tia e madrinha da nossa amada **Gabriella**. No momento mais difícil das nossas vidas, a perda da nossa mãe, tenho certeza que a Gabi foi um pequeno presente enviado por Deus para que

tivéssemos força para seguirmos adiante sem que a vida perdesse o sentido. Gabi a “Didi” não pôde estar presente em muitos momentos, mas saiba que te amo muito! Ah, a distância, como ela pode ser cruel.... Meu sobrinho **Augusto** já nasceu e eu ainda não pude conhecê-lo pessoalmente, mas já o amo de uma maneira inexplicável. Obrigada Ita e **Fernando** por mais esse presente para nossa família.

Oscar, meu amor, obrigada por tudo! Nada disso seria possível sem você! Se tive coragem de sair da cidade onde cresci e ficar longe daqueles que amo, foi porque você fez isso ao meu lado. Obrigada por ter aceitado esse desafio comigo. Além disso, obrigada por ter passado por tudo comigo e ter sido um companheiro maravilhoso, que em muitos momentos me deu a força que eu não tinha para continuar e que assumiu a casa, os nossos filhos de quatro patas, “Malu e Dudu”, para que eu pudesse fazer o meu trabalho.

Sílvia, minha sogra quase mãe, obrigada por ter nos apoiado sempre, pelo carinho e por ter cuidado com tanto amor do Léo e do Guto!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra. **Maria Cláudia Irigoyen**, que acreditou em meu potencial e abriu às portas do Laboratório de Hipertensão Experimental do InCor para mim e para o Oscar. Obrigada por ter nos acolhido de forma tão carinhosa, e mais do que ter nos orientado nos caminhos da Ciência, por ter sido também uma pessoa com a qual pudemos contar sempre.

Ao meu querido **Oscar Albuquerque de Moraes**, que desempenhou muito bem a dupla função de esposo e colega, e esteve ao meu lado me auxiliando e incentivando até o último segundo.

À Dra. **Silvia Beatriz Cavasin de Souza**, minha “fiel escudeira” e amiga, pelo auxílio na coleta dos dados e por estar sempre disponível, muitas vezes acreditando e me incentivando, nas vezes em que eu mesma não acreditava em mim.

À Dra. **Valéria Costa Hong**, pela disponibilidade e auxílio na coleta dos dados, mas sobretudo pela amizade.

À Dra. **Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves** e aos aprimorandos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor pelo auxílio na realização dos testes ergoespirométricos.

À Dra. **Rosilene Motta**, à Dra. **Rosa Moyses** e ao Dr. **Bruno** pelo auxílio no recrutamento dos pacientes;

A todos **colegas do Laboratório de Hipertensão Experimental** pela amizade e convívio nesses quatro anos. Contudo, não poderia deixar de citar aqui alguns em específico que se tornaram grandes amigos e pelos quais tenho um imenso carinho e gratidão por terem feito parte dessa jornada: Ao Dr. **Cristiano Mostarda**, que foi um

grande mestre nos ensinamentos da variabilidade da frequência cardíaca, mas, mais do que isso, por ter sido sempre um bom amigo com quem podia conversar e dividir meus anseios e frustrações; À já Dra. **Jacqueline Freire Machi**, uma pessoa com um coração puro com a qual logo de início me identifiquei, e que hoje é uma amiga que sei que irei levar para vida toda, independente da distância; À **Paula Lazara Cruz**, mais uma amiga com que sei que poderei contar sempre. À **Isabel Lameirinhas**, pela amizade e pelos conselhos sempre pertinentes; Ao Dr. **Fernando do Santos** pelo auxílio na análise dos dados.

À **todos os pacientes** que foram sujeitos dessa pesquisa, por terem confiado em mim e por tornarem esse trabalho possível.

E por fim, à **Deus** por ter guiado meus caminhos e ter me permitido chegar até aqui!

EPIGRAFE

“Não fiz o melhor, mas fiz tudo para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas não sou o que era antes. ”

“A derradeira medida de um homem não é onde ele se coloca em momentos de conforto e conveniência, mas onde ele se posiciona em momentos de desafio e controvérsia. ”

Martin Luther King

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista *of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1.0	INTRODUÇÃO	1
1.1	Doença renal crônica.....	1
1.2	Doença renal crônica e doenças cardiovasculares.....	2
1.3	Doença renal crônica e Disfunção autonômica	3
1.4	Doença renal crônica e Alterações vasculares	6
1.5	Doença renal crônica e Alterações metabólicas e musculares	9
2.0	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivos primários.....	13
2.2	Objetivos secundários	13
3.0	MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1	Considerações Éticas.....	15
3.2	Delineamento	15
3.3	Participantes	15
3.3.1	CrITÉRIOS de inclusão.....	16
3.3.2	CrITÉRIOS de exclusão	16
3.3.3	Cálculo do tamanho da amostra	16
3.4	Procedimentos	17
3.4.1	Avaliao da força da musculatura respiratória	17
3.4.2	Avaliao das variáveis hemodinâmicas	19
3.4.3	Análise da variabilidade da FC e da PA.....	20
3.4.4	Análise do barorreflexo espontâneo.....	21
3.4.5	Avaliao da atividade nervosa simpática muscular (ANSM – microneuografia) ...	22
3.4.6	Avaliao da capacidade funcional	23
3.4.7	Avaliao da funo endotelial	25

3.4.8	Avaliação da rigidez arterial - velocidade da onda de pulso (VOP)	26
3.4.9	Avaliação da composição corporal.....	27
3.4.10	Análise dos Dados	28
4.0	RESULTADOS.....	30
4.1	CAPÍTULO I.....	30
4.1.1	Caracterização da amostra.....	30
4.1.2	Força muscular respiratória.....	31
4.1.3	Variabilidade da Frequência Cardíaca	33
4.1.4	Variabilidade da Pressão Arterial.....	35
4.1.5	Barorreflexo espontâneo	36
4.1.6	Atividade nervosa simpática muscular (ANSM).....	38
4.1.7	Capacidade funcional	38
4.1.8	Função endotelial	41
4.1.9	Rigidez Arterial –Velocidade de onda de pulso (VOP)	42
4.1.10	Composição Corporal.....	42
4.2	CAPÍTULO II	44
4.2.1	Caracterização da amostra.....	44
4.2.2	Força muscular respiratória.....	46
4.2.3	Variabilidade da Frequência Cardíaca	48
4.2.4	Variabilidade da Pressão Arterial.....	50
4.2.5	Barorreflexo espontâneo	50
4.2.6	Atividade nervosa simpática muscular.....	52
4.2.7	Capacidade funcional	52
4.2.8	Função endotelial	54
4.2.9	Rigidez Arterial –Velocidade de onda de pulso (VOP)	54
4.2.10	Composição Corporal.....	55
4.2.11	Estudos de associação	56
5.0	DISCUSSÃO.....	61
5.1	Dados hemodinâmicos (PA e FC).....	64
5.2	Força muscular respiratória.....	65
5.3	Função autonômica	69
5.4	Capacidade funcional	73
5.5	Alterações vasculares.....	75

5.6	Composição corporal.....	76
6.0	CONCLUSÕES.....	78
7.0	PERSPECTIVAS FUTURAS	79
8.0	ANEXOS	80
9.0	REFERÊNCIAS.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manovacuômetro digital e válvula unidirecional utilizado para medida das pressões respiratórias máximas.....	18
Figura 2. Eletrocardiograma, curva de pressão arterial e frequência respiratória no LabChart 7.....	20
Figura 3. Equipamento de bioimpedância.....	28
Figura 4. Força muscular inspiratória no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	32
Figura 5. Força muscular expiratória no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	33
Figura 6. Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	34
Figura 7. Balanço simpatovagal no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	35
Figura 8. Barorreflexo espontâneo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	37
Figura 9. Atividade nervosa simpática muscular do nervo fibular no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	38
Figura 10. Capacidade funcional mensurada pelo consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) relativo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	40
Figura 11. Função endotelial: Vasodilatação mediada por fluxo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica.....	41
Figura 12. Função endotelial: Vasodilatação independente do endotélio no grupo controle e no com doença renal crônica.....	41
Figura 13. Velocidade de onda de pulso no grupo controle e no grupo doente renal crônico.....	42
Figura 14. Força muscular inspiratória no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica.....	47
Figura 15. Força muscular expiratória no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica.....	48

Figura 16. Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica.....	49
Figura 17. Ganho total do barorreflexo espontâneo no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica.....	51
Figura 18. Atividade nervosa simpática muscular do nervo fibular no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica.....	52
Figura 19. Sumário dos principais resultados.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC).....	31
Tabela 2. Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)..	35
Tabela 3. Variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo e da frequência dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC).....	36
Tabela 4. Análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC).....	37
Tabela 5. Variáveis obtidas no teste cardiopulmonar nos indivíduos saudáveis (grupo controle) e nos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC).....	39
Tabela 6. Dados de composição corporal obtidos por meio de bioimpedância dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC).....	43
Tabela 7. Características demográficas e clínicas dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	44
Tabela 8. Exames laboratoriais dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	46
Tabela 9. Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	49
Tabela 10. Variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo e da frequência dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)	50
Tabela 11. Análise da sensibilidade barorreflexa (SBR) pelo método da sequência dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	51
Tabela 12. Variáveis obtidas no teste cardiopulmonar nos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	53

Tabela 13. Dados de composição corporal obtidos por meio de bioimpedância em pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND).....	55
Tabela 14. Modelo de regressão linear simples proposto para avaliar fatores associados à P _{imax}	57
Tabela 15. Modelo de regressão linear simples proposto para indicar a relação da P _{imax} frente a diferentes variáveis de desfecho.....	58
Tabela 16. Modelo de regressão linear simples proposto para indicar a relação da P _{imax} frente a diferentes variáveis de desfecho.....	59
Tabela 17. Dados adicionais de correlação.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS

% P _I max prevista	Porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista
ACT	Água corporal total
ADMA	Arginina Dimetil Assimétrica
AE	Água extracelular
AI	Água intracelular
ANSM	Atividade simpática nervosa muscular
CPT	Capacidade pulmonar total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DRC	Doença renal crônica
DRC-D	Doença renal crônica em fase não dialítica
DRC-ND	Doença renal crônica em fase dialítica
et al.	e outros
eTGF	Taxa de filtração glomerular estimada
FC	Frequência cardíaca
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Componente de alta frequência
HF %	Percentual do componente de alta frequência
HF nu	Componente de alta frequência normalizado
IMC	Índice de massa corpórea
Kt/V	Índice de eficiência da hemodiálise
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

LF	Componente de baixa frequência
LF %	Percentual do componente de baixa frequência
LF nu	Componente de baixa frequência normalizado
LF PA	Componente de alta frequência da pressão arterial
LF/HF	Balanço simpátovagal
MCC	Massa celular corporal
ME	Massa extracelular
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PEmax	Pressão expiratória máxima
PetCO ²	Pressão parcial de dióxido de carbono
PetO ₂	Menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração
PImax	Pressão inspiratória máxima
PT	Peso total
PTH	Paratormônio
RER	Razão de troca respiratória
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SD PA	Desvio padrão da pressão arterial
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
VAC	Volume de ar corrente

VAR PAS	Variabilidade da pressão arterial sistólica
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação minuto
VE	Ventilação minuto
VE/VCO ₂	Equivalentes ventilatórios para dióxido de carbono
VE/VO ₂	Equivalentes ventilatórios para oxigênio
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Componente de muita baixa frequência
VMF	Vasodilatação mediada por fluxo
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ % predito	Porcentagem do consumo de oxigênio previsto
VO ₂ pico	Pico de consumo de oxigênio
VO ₂ max	Consumo máximo de oxigênio
VOP	Velocidade de onda de pulso
VR	Volume residual

LISTA DE SÍMBOLOS

%	percentual
bpm	batimentos por minuto
bursts/min	bursts por minuto
cm	centímetros
cm H ₂ O	centímetros de água
g/dL	grama por decilitro
kg/m ²	kilograma por metro ao quadrado
L/min	litros por minuto
m/s	metros por segundo
mEq/L	miliequivalente por litro
mg/dL	miligrama por decilitro
min	minuto
ml/bpm	mililitros por batimentos por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
mmhg ²	milímetros de mercúrio ao quadrado
ms	milissegundos
ms/mmHg	milissegundos por milímetros de mercúrio
ms ²	milissegundo ao quadrado
n	número
nu	unidades normalizadas
°	Graus
ohms	ohms
pF	pico Faraday

pg/ml

Pico grama por mililitro

RESUMO

Scapini, Kátia Bilhar. *Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica (DRC) é uma patologia progressiva e debilitante, que apresenta alta mortalidade devido a causas cardiovasculares. Pacientes com DRC apresentam alterações metabólicas e musculares que estão associadas com diminuição da capacidade funcional e baixa tolerância ao exercício, porém pouco se sabe sobre o acometimento da musculatura respiratória desses pacientes. Dessa forma, os objetivos primários deste estudo foram avaliar a força muscular respiratória (FMR) de pacientes com DRC e verificar a existência de associação da força da musculatura inspiratória com fatores de risco cardiovasculares já descritos na DRC. **MÉTODOS:** A amostra foi composta por pacientes com DRC (estádios 3 ao 5) (grupo DRC, n = 30) e por indivíduos saudáveis (grupo controle, C. n = 11). Posteriormente, para fins de comparação, os pacientes com DRC foram divididos em dois grupos: pacientes com DRC em fase não dialítica (estádios 3 e 4 – grupo DRC-ND, n=12) e pacientes com DRC em hemodiálise (estádio 5 – grupo DRC-D, n = 18). Todos os indivíduos realizaram os seguintes procedimentos: manovacuometria digital para mensuração da pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}); registro da pressão arterial (PA) batimento a batimento e do eletrocardiograma para mensuração das variáveis hemodinâmicas; registro da atividade simpática nervosa muscular (ANSM); avaliação da composição corporal por meio de bioimpedância; avaliação da velocidade de onda de pulso (VOP) carotídea-femoral; avaliação da função endotelial; teste ergoespiométrico para mensuração da capacidade funcional cardiorrespiratória. Para os indivíduos do grupo DRC-D as avaliações foram sempre realizadas no segundo dia interdialítico da semana. Posteriormente as curvas de pressão arterial registradas foram utilizadas para mensurar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da PA e para determinar o barorreflexo espontâneo. **RESULTADOS:** Os pacientes com DRC apresentam redução da FMR quando comparados ao grupo controle (PI_{max}: DRC= 82,51 ± 24,39 vs. C= 115,20 ± 18,71 cmH₂O; PE_{max}: DRC= 99,64 ± 19,86 vs. C= 138,90 ±

27,08 cmH₂O). Não houve diferença nas pressões respiratórias entre os grupos DRC-D e DRC-ND. Além disso, os pacientes com DRC apresentam diminuição da VFC [SDNN: DRC = 19,03 (10,95 – 44,28) vs. C= 45,25 (28,45 – 76,86)ms], aumento do balanço simpátovagal (DRC= 3,42 ± 1,99 vs. C= 1,54 ±1,01), aumento da variância da PA sistólica [DRC= 48,60 (13,38 -149,00) vs. C= 29,76 (15,83 – 49,54) mmHg², prejuízo tanto da ativação (DRC= 0,40 ± 0,15 vs. C= 0,72 ± 0,10) quanto da sensibilidade barorreflexa (DRC= 7,98 ± 4,37 vs. C= 20,87 ± 10,68 ms/mmHg), bem como, aumento da ANSM (DRC= 20,44 ± 3,88 vs. C= 17,75 ± 1,46 bursts/min). Para a maioria dos índices de VFC o grupo DRC-D apresentou maior comprometimento do que o grupo DRC-ND. Contudo, o balanço simpátovagal, a variância da PA sistólica, a ANSM e a ativação do barorreflexo não foi diferente entre os grupos DRC-D e DRC-ND. Além disso, os pacientes com DRC apresentaram menor consumo de oxigênio que os indivíduos saudáveis (DRC= 29,1 ± 7,76 vs. C= 38,5 ± 7,9 ml/kg/min), redução da função endotelial (DRC= 4,90 ± 4,62 vs. C =8,70 ± 2,19%) e aumento da VOP (DRC= 8,30 (6,15 – 12,2) vs. C= 6,55 (5,4 – 7,8) m/s) quando comparado ao grupo controle, sendo que não foram observadas diferenças entre os grupos DRC-D e DRC-ND para estas variáveis. Quanto a composição corporal, os indivíduos com DRC apresentaram menor massa corporal celular, menor massa magra, maior massa gorda, menor água intracelular, e maior porcentagem de água extracelular quando comparados ao grupo controle. Não foram observadas diferenças na composição corporal entre o grupo DRC-D e DRC-ND. Houve associação positiva entre a força muscular inspiratória e o consumo máximo de oxigênio, bem como entre a P_Imax e níveis séricos de albumina nos indivíduos com DRC.

CONCLUSÕES: Pacientes com DRC, mesmo em fase não dialítica, apresentam comprometimento da FMR, principalmente da P_Imax, bem como redução da capacidade funcional cardiorrespiratória, sendo que, existe uma associação entre a P_Imax e o consumo máximo de oxigênio. Além disso, os pacientes com DRC apresentam prejuízo da VFC e da sensibilidade barorreflexa, aumento do balanço simpátovagal, da ANSM e alterações vasculares, que embora pareçam ser mais evidentes nos doentes renais em fase dialítica, já podem ser observadas também na fase pré-dialítica da DRC.

Descritores: Insuficiência renal crônica. Músculos respiratórios. Fraqueza muscular. Sistema nervoso autônomo, Barorreflexo. Consumo de oxigênio. Diálise renal.

ABSTRACT

Scapini, Kátia Bilhar. *Respiratory muscle strength, functional capacity, autonomic cardiovascular control and endothelial function of patients with chronic renal disease*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUCTION: Chronic kidney disease (CKD) is a progressive and debilitating condition that presents high mortality due to cardiovascular causes. Patients with CKD have metabolic and muscular changes that are associated with decreased functional capacity and low tolerance to exercise, but little is known about the involvement of the respiratory muscles in these population. Thus, the primary objectives of this study were to evaluate the respiratory muscle strength (RMS) of patients with CKD and to verify the existence of an association of inspiratory muscle strength with cardiovascular risk factors already described in CKD. **METHODS:** The sample consisted of patients with CKD (stages 3 to 5) (CKD group, n = 30) and healthy individuals (control group, C n = 11). For comparison purposes, patients with CKD were divided into two groups: non-dialytic CKD patients (stages 3 and 4 - CKD-ND group, n = 12) and patients with CKD on hemodialysis (stage 5 - group CKD-D, n = 18). All subjects performed the following procedures: digital manovacuometry to measure maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP); recording of blood pressure (BP) beat-to-beat and electrocardiogram for measurement of hemodynamic variables; register of sympathetic nervous muscle activity (SNMA); assessment of body composition by bioimpedance; assessment of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV); evaluation of endothelial function; ergospirometric test for measurement of cardiorespiratory functional capacity. For the subjects in the CKD-D group the evaluations were always performed on the second interdialytic day of the week. Subsequently, the recorded blood pressure curves were used to measure heart rate (HRV) and BP variability and to determine spontaneous baroreflex. **RESULTS:** Patients with CKD had a reduction in RMS when compared to the control group (MIP: CKD = 82.51 ± 24.39 vs. C = 115.20 ± 18.71 cmH₂O; MEP: CKD = $99.64 \pm 19,86$ vs. C = 138.90 ± 27.08 cm H₂O). There was no difference in respiratory pressures between the CKD-D and the CKD-ND groups. In addition, patients with CKD had a decrease in HRV [SDNN: CKD = 19.03 (10.95 - 44.28) vs. C = 45.25 (28.45 - 76.86) ms], increased sympatovagal balance (CKD = 3.42 ± 1.99 vs. C = 1.54 ± 1.01),

increased systolic BP variance [CKD = 48.60 (13.38 -149.00) vs. C = 29.76 (15.83 - 49.54) mmHg², impairment of both activation (CKD = 0.40 ± 0.15 vs C = 0.72 ± 0.10) and baroreflex sensitivity (CKD = 7.98 ± 4.37 vs. C = 20.87 ± 10.68 ms/mmHg), as well as increased SNMA (CKD = 20.44 ± 3.88 vs. C = 17.75 ± 1.46 bursts/min). For most HRV scores, the CKD-D group presented greater impairment than the CKD-ND group. However, sympathovagal balance, systolic BP variance, SNMA and baroreflex activation were not different between the CKD-D and CKD-ND groups. In addition, patients with CKD had lower oxygen consumption than healthy subjects (CKD = 29.1 ± 7.76 vs. C = 38.5 ± 7.9 ml/kg/min), reduction of endothelial function (CKD = 4.90 ± 4.62 vs. C = 8.70 ± 2.19 %) and increased PWV (CKD = 8.30 (6.15 - 12.2) vs. C = 6.55 (5, 4 - 7.8) m/s) when compared to control group, and no differences were observed between the CKD-D and CKD-ND groups for these variables. Regarding body composition, individuals with CKD had lower cellular body mass, lower lean mass, higher fat mass, lower intracellular water, and higher percentage of extracellular water when compared to control group. No differences were observed in body composition between the CKD-D and CKD-ND groups. There was a positive association between inspiratory muscle strength and maximum oxygen consumption, as well as between MIP and serum albumin levels in individuals with CKD. CONCLUSIONS: Patients with CKD, even in the non-dialytic phase, have FMR impairment, mainly MIP, as well as reduction of cardiorespiratory functional capacity, and there is an association between MIP and maximal oxygen consumption in this population. In addition, patients with CKD have impairment of HRV and baroreflex sensitivity, increased sympathovagal balance, SNMA, and vascular alterations, that although they may appear to be more evident in renal dialysis patients, may also be observed in the predialytic phase of DRC.

Descriptors: renal insufficiency, chronic. respiratory muscles. muscle weakness. autonomic nervous system. Baroreflex. oxygen consumption. renal dialysis.

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC), resultado final do comprometimento da função renal por diversas patologias que acometem os rins, é uma patologia progressiva e debilitante, que causa incapacidades e apresenta alta mortalidade. A DRC vem assumindo importância global, visto que sua incidência e prevalência têm aumentado na população mundial nas últimas décadas¹.

O método para verificar a função renal é a taxa de filtração glomerular, a qual pode ser estimada por mais de uma fórmula, sendo que atualmente uma das mais utilizadas é a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, ou como é conhecida CKD-EPI². Essa fórmula leva em consideração o sexo, a idade, a etnia e a concentração de creatinina sérica para estimar a taxa de filtração glomerular³.

De acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG em mL/Kg/min³), a DRC é dividida em diferentes estágios: 1) eTGF \geq 90; 2) eTGF entre 80-60; 3) eTGF entre 59-30 – podendo ser subdividida em 3a (59-45) e 3b (44-30); 4) eTGF entre 29-30; 5) eTGF < 15 ou em diálise⁴⁻⁶.

A DRC em sua fase mais avançada é chamada de doença renal crônica terminal (DRCT). Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático e suas opções terapêuticas são os métodos de terapia renal substitutiva (TRS) ou o transplante renal⁶⁻⁷.

Atualmente existem mais de um milhão de pessoas em terapia renal substitutiva em todo o mundo. No Brasil, estima-se que em 2012 havia mais de 97 mil pessoas em tratamento dialítico, sendo a hemodiálise (HD) o tipo de diálise mais utilizada (91,6%).

A grande maioria dos pacientes em tratamento (63,6%) tinha entre 19 a 64 anos de idade e em relação ao diagnóstico da doença renal primária, os mais frequentes foram hipertensão arterial (34%) e diabetes (29%), seguidos por glomerulonefrite crônica (13%) e rins policísticos (4%)⁸.

1.2 Doença renal crônica e doenças cardiovasculares

De acordo com Menon et al.⁹, existe uma inter-relação entre doença cardiovascular (DCV) e a DRC, uma contribuindo com a patogênese da outra e levando a um ciclo vicioso de progressão de ambas, já que a DRC: está associada com alta prevalência de fatores de risco cardiovascular (tradicionais e não tradicionais); é *per se* um fator de risco para DCV; muitos fatores de risco para DCV são também fator de risco para progressão da DRC; e a DCV pode ser um fator de risco para a DRC.

Em pacientes com DRC a prevalência de diabetes e hipertensão, duas doenças altamente associadas a maior risco de eventos cardiovasculares, é bastante alta. Além disso, esses pacientes também apresentam uma alta prevalência de disfunção cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda, bem como outros fatores de risco cardiovascular incluindo baixos níveis de HDL, e altos níveis de triglicérides, lipoproteína (a) e homocisteína¹⁰.

Além disso, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovasculares tradicionais, a diminuição da função renal e concentrações aumentadas de albumina na urina aumentam o risco de 2 a 4 vezes para desenvolvimento de DCV² e taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m³ (DRC estágios 3, 4 e 5), é um preditor independente de risco de mortalidade na população em geral¹¹. Já a mortalidade relacionada à causa cardiovascular é em torno de 2 vezes maior em indivíduos com DRC

no estágio 3 e aproximadamente 3 vezes maior quando a DRC evolui para o estágio 4 do que em indivíduos sem comprometimento da função renal ².

De acordo com dados do Censo Brasileiro de Diálise de 2010 ¹², a principal causa de óbito de doentes renais crônicos no Brasil são as DCVs. A mortalidade por DCV é aproximadamente 10 a 30 vezes superior nos pacientes em tratamento dialítico do que na população em geral ¹³. Nesse sentido, a DRC, principalmente no estágio 5, é considerada uma situação de alto risco cardiovascular ¹³⁻¹⁶.

1.3 Doença renal crônica e Disfunção autonômica

O termo disfunção autonômica ou disautonomia se refere às condições nas quais a função autonômica se modificou de maneira a contribuir negativamente para a saúde ¹⁷. Nesse sentido, alterações relacionadas com o sistema nervoso autônomo, como a hiperatividade simpática, a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e a sensibilidade barorreflexa (SBR) têm sido associadas com maior morbimortalidade cardiovascular ¹⁸⁻²¹.

Segundo Celik et al. ²², pacientes em estágio final da doença renal crônica são susceptíveis ao desenvolvimento de disfunção autonômica cardíaca, o que está relacionado com um risco aumentado de morte súbita.

No estudo de Drawz et al. ²³ múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular e renal, tais como idade avançada, diabetes, níveis plasmáticos de fósforo elevados e taxa de filtração glomerular, foram associados com baixa VFC em uma coorte de pacientes com DRC. Ainda o RMSSD, um índice de modulação vagal cardíaca, se associou com maior risco de mortalidade por todas as causas nessa população. Semelhantemente, no estudo de Oikawa et al. ²⁴ valores do SDNN (que indicam a

variabilidade total) menores do que 75 ms foi um forte preditor de mortalidade em pacientes com DRC em hemodiálise.

Em relação à VFC no domínio da frequência, Yang et al.²⁵ observaram que pacientes com DRC em HD apresentaram diminuição do *power total* e dos valores absolutos dos componentes de alta e baixa frequência da VFC quando comparados com indivíduos controles. Semelhantemente, Chandra et al.²⁶ observaram que, em pacientes com DRC em fase pré-dialítica, a diminuição da VFC estava associada com vários fatores de risco para DCV, incluindo diabetes, níveis elevados de fósforo e proteína C reativa e taxa de filtração glomerular. Além disso, os parâmetros de VFC no domínio da frequência (componente de baixa frequência, balanço simpátovagal e *power total*) foram os preditores mais fortes de eventos cardiovasculares nessa população.

Similarmente, evidências experimentais e clínicas sugerem um papel crucial da hiperatividade simpática tanto para a progressão da doença renal quanto para a alta taxa de eventos cardiovasculares em doentes renais crônicos, bem como sua contribuição para a ocorrência de arritmias cardíacas, desenvolvimento de hipertensão e progressão de insuficiência cardíaca^{22, 27, 28}.

A isquemia renal é provavelmente um importante evento primário na patogênese da hiperatividade simpática, uma vez que causaria ativação nervosa aferente renal²⁹ e ativação do sistema renina-angiotensina, ambos capazes de estimular o SNC para aumentar a atividade simpática^{30, 31}. Além disso, o aumento da atividade simpática também estimula o sistema renina-angiotensina, sendo assim pode haver um mecanismo recíproco de potenciação³¹. Nesse sentido, Ye et al.³² observaram que mesmo uma pequena injúria em um dos rins pode causar um aumento nos níveis de pressão arterial e esse aumento estava associado a aumento da atividade nervosa simpática.

O importante papel da ativação do sistema renina-angiotensina na patogênese da hiperatividade simpática em pacientes com DRC torna-se ainda mais evidente ao observarmos os resultados de estudos que verificaram que a administração de fármacos inibidores da atividade do sistema renina-angiotensina (inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e inibidores da renina) promoveu uma redução da ANSM nessa população ³³⁻³⁵.

Converse et al. ³⁶ e Hausberg et al. ³⁷ observaram que a ANSM está aumentada também em pacientes com DRC em HD. Além disso, Hausberg et al. verificaram que a ANSM estava elevada nos pacientes em HD quando comparados com pacientes com hipertensão essencial e com função renal normal e, ainda, que a correção da uremia não foi capaz de promover a redução da atividade simpática, já que pacientes transplantados que tinham função renal normal apresentaram ANSM similar a dos pacientes com DRC em HD.

Utilizando outro método para avaliação da função autonômica cardíaca em pacientes em HD, Chrapko et al. ³⁸ verificaram que os pacientes que apresentaram aumento da atividade simpática cardíaca estavam em tratamento hemodialítico a mais tempo do que aqueles que tinham função autonômica cardíaca preservada. Mais recentemente o mesmo grupo de pesquisadores observou que não houve diferença significativa na atividade simpática cardíaca entre pacientes em estágio final da DRC que realizavam hemodiálise ou diálise peritoneal ³⁹.

Outros possíveis mecanismos envolvidos na hiperatividade simpática nos doentes renais crônicos incluem ativação dos quimiorreceptores arteriais ⁴⁰, a redução da síntese e aumento da destruição do óxido nítrico ^{41, 42} e redução da secreção de renalase ^{43, 44}.

Em relação à ativação dos quimiorreceptores, pacientes com DRC normalmente apresentam níveis de hemoglobina na faixa de anemia, o que por si só poderia funcionar como um estímulo para ativação quimiorreceptora ²². Nesse sentido, Hering et al. ⁴⁰ observaram que a ANSM estava elevada em pacientes com DRC quando comparado aos controles e quando os participantes foram submetidos a um protocolo de hiperóxia (100% de oxigênio por 15 minutos) a ANSM foi substancialmente reduzida nos pacientes com DRC, enquanto não houve nenhuma alteração nos controles. Contudo, a elevação dos níveis de hemoglobina por um período de 5 meses, através do uso de eritropoietina, não alterou a ANSM de doentes renais em TRS (46).

Quanto à sensibilidade barorreflexa (SBR) Lacy et al. ⁴⁵ observaram que pacientes com DRC em fase não dialítica e não diabéticos apresentavam redução da SBR avaliada pelo índice alfa. Bavanandan et al. ⁴⁶ também observaram redução da SBR em indivíduos com DRC em fase não dialítica, sendo que o prejuízo do barorreflexo foi associada com a redução da TGF e com a hipertensão.

De forma semelhante, Johansson et al. ⁴⁷ observaram que pacientes hipertensos com DRC em fase dialítica apresentam prejuízo do barorreflexo e que a SBR foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas e também para morte súbita nesses pacientes.

1.4 Doença renal crônica e Alterações vasculares

A parede das artérias é constituída por três camadas (íntima, média e adventícia), sendo que cada uma delas exerce diferentes papéis na circulação sistêmica. O endotélio vascular, que é parte da camada íntima regula o tônus e a permeabilidade vascular, enquanto a camada média exerce importante papel na elasticidade arterial ⁴⁸.

O endotélio produz substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. Entre os fatores associados à vasodilatação, estão o óxido nítrico (NO), a prostaciclina, a bradicinina e o fator hiperpolarizante do endotélio. Já os fatores vasoconstrictores incluem endotelina, tromboxano e ativador da angiotensina II ^{49, 50}.

A função do endotélio pode ser avaliada por meio de ultra-sonografia de alta resolução aplicada a artérias, como a braquial. Esta técnica permite mensurar a vasodilatação induzida pela aplicação de estímulos que aumentam a liberação de NO pelo endotélio. O endotélio é estimulado a produzir e liberar NO pelo aumento do fluxo sanguíneo e conseqüente incremento do *shear stress*, resultando em vasodilatação. Este fenômeno é denominado vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) e, como depende da integridade do endotélio, pode também ser denominada de vasodilatação dependente do endotélio ^{51, 52}.

A função endotelial pode já se encontrar alterada nos pacientes com DRC na fase pré-dialítica, mesmo nos indivíduos sem doença aterosclerótica, sugerindo que a uremia poderia ter um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose nesta população ⁵³

Segundo London et al. ⁵⁴, a vasodilatação dependente do endotélio é preditora de doença cardiovascular e mortalidade em pacientes com DRC em fase dialítica e, em estudo realizado pelo grupo, essa associação entre disfunção endotelial e evento cardiovascular foi independente de rigidez arterial e hipertrofia ventricular esquerda.

Costa-Hong et al. ⁵² observaram que pacientes com DRC apresentam comprometimento da reatividade vascular e sugerem que este fenômeno é causado pela uremia, e não por outras condições associadas. Segundo os autores, o comprometimento da reatividade vascular, embora envolva a vasodilatação dependente e independente de endotélio, parece ser devido, primariamente, à disfunção endotelial.

Ademais, Pannier et al.⁵⁵ verificaram que a vasodilatação dependente do endotélio está relacionada com a distensibilidade da parede carotídea na DRC em dialise, sugerindo que a disfunção endotelial possa ser um fator contribuinte para as alterações estruturais das artérias observadas nestes pacientes.

A velocidade de onda de pulso carótida-femoral é considerada o padrão para avaliar a rigidez arterial na prática clínica⁵⁶. A rigidez arterial está associada a aumento da pós-carga cardíaca, prejuízo do suprimento de sangue arterial para as coronárias, aterogênese e danos microvasculares⁴⁸. Uma meta-análise de 17 estudos longitudinais mostrou que a rigidez arterial, avaliada por meio da velocidade de onda de pulso (VOP) é um forte preditor de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas⁵⁷.

Estudos observacionais prospectivos têm demonstrado que a rigidez arterial é um forte preditor independente de DCV também em pacientes com DRC⁵⁸. Em pacientes com DRC sem doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes mellitus, a rigidez arterial aumenta à medida que a função renal diminui. No entanto, a função renal não é um preditor independente de rigidez arterial ou disfunção endotelial neste grupo de pacientes⁵⁹. Entre os fatores de risco cardiovascular convencionais, a pressão arterial é o principal determinante da rigidez arterial e da disfunção endotelial. Entre os fatores não convencionais a proteína C reativa e a L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA) são preditores independente de rigidez arterial, enquanto os isoprostanos e a endotelina são preditores de disfunção endotelial⁵⁹.

Nesse sentido, Guerin et al.⁶⁰ observaram que a sobrevida dos pacientes com DRC em estágio final foi significativamente melhor para pacientes cuja VOP aórtica diminuiu em resposta à redução da PA devido a ajuste de "peso seco", utilização de inibidores de ECA, antagonistas do cálcio, e/ou betabloqueadores.

Koivistoinen et al. ⁶¹ verificaram que a VOP não está associada com a vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial ou com a espessura íntima-média carotídea em adultos jovens. Contudo em indivíduos mais velhos a VOP é direta e independentemente correlacionada com a espessura íntima-média da carótida. Portanto, os autores sugerem que as informações fornecidas pela VOP e pela espessura íntima-média carotídea em adultos mais velhos, relativamente aos danos vasculares subclínicos, pode ser parcialmente similar.

1.5 Doença renal crônica e Alterações metabólicas e musculares

Pacientes com DRC apresentam alterações metabólicas e musculares e essas alterações estão associadas com diminuição da capacidade funcional e baixa tolerância ao exercício ⁶²⁻⁶⁴.

A DRC está associada à sarcopenia, que é caracterizada por declínio na massa, força e função muscular ⁶⁵. A prevalência de sarcopenia na DRC aumenta de acordo com a progressão da diminuição da função renal ⁶⁶.

A etiologia da disfunção muscular em portadores de DRCT ainda não foi totalmente esclarecida. Os potenciais mecanismos através dos quais a DRCT pode causar alterações deletérias no músculo esquelético são multifacetados e complexos, resultantes de alterações na perfusão muscular, substrato energético e estado catabólico, mediadas por vários fatores, tais como acidose metabólica, corticosteróides, citocinas pró-inflamatórias e diminuição da atividade física, entre outros ⁶⁷. Golebiowski et al. ⁶⁸ citam ainda como possível etiologia para disfunção muscular a deficiência de vitamina D3, hiperparatireoidismo, resistência à insulina, deficiência androgênica, disfunção mitocondrial e desnutrição.

Segundo Kouidi et al.⁶⁹, a atrofia dos músculos esqueléticos é um fator importante da miopatia urêmica, sendo que ambos os tipos de fibras (lentas e rápidas) são afetadas. Já, para Molsted et al.⁷⁰ a uremia afeta mais consideravelmente a composição dos tipos de fibras do que o tamanho das fibras. Tais autores encontraram redução significativa das fibras do tipo I de pacientes submetidos à hemodiálise quando comparados a sujeitos saudáveis e sedentários.

De acordo com Diesel et al.⁷¹, a diminuição da força muscular está relacionada com a miopatia urêmica, alterações do metabolismo muscular, anemia, fadiga, dor nos membros inferiores e sedentarismo, sendo que análise por microscopia eletrônica mostrou uma grande variedade de anormalidades inespecíficas nos músculos de pacientes com doença renal crônica, incluindo alterações mitocondriais, degeneração da banda Z, perda de miofilamentos, e acúmulo de glicogênio intracelular.

Embora existam evidências do comprometimento da musculatura esquelética periférica, dados quanto as alterações dos músculos respiratórios na DRC ainda são escassos. Em estudo de Dipp et al.⁷² que avaliou a força muscular respiratória (FMR) em pacientes com DRC em hemodiálise, somente a pressão expiratória máxima (PE_{max}) estava abaixo do previsto. Além disso, os pacientes com DRC apresentavam redução da capacidade funcional, avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos, sendo que a PE_{max} se correlacionou com a capacidade funcional nessa população. Contudo, outros estudos verificaram a ocorrência de diminuição da força e da resistência, tanto muscular inspiratória quanto da expiratória^{73, 74}.

Sabe-se que a função inspiratória é essencial para a ventilação alveolar, sendo assim, a disfunção inspiratória pode contribuir para a inabilidade em manter a ventilação adequada durante a atividade física, resultando em dispneia e diminuição da tolerância ao exercício. Ademais, devido ao ergorreflexo, a diminuição da força muscular inspiratória

pode contribuir para a ativação simpática, predispondo o aparecimento de arritmias e vasoconstrição tecidual ⁷⁵.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, Meyer et al. ⁷⁶ verificaram que a força muscular inspiratória, avaliada por meio da pressão inspiratória máxima (PI_{max}) se correlacionou com o consumo máximo de oxigênio e com os níveis plasmáticos de norepinefrina, sendo que a PI_{max} foi um preditor de prognóstico na população avaliada.

Painter et al. ⁷⁷, utilizando teste ergoespirométrico, que é o padrão ouro para mensurar a capacidade funcional, verificaram que pacientes em tratamento dialítico possuem um valor médio de consumo máximo de oxigênio equivalente a 64% da média de indivíduos saudáveis, sedentários e da mesma faixa etária. Para Sietsema et al. ⁷⁸, o consumo máximo de oxigênio é um forte preditor de sobrevida em pacientes com DRCT. Eles demonstraram que o índice de mortalidade nesses pacientes aumenta quando o consumo máximo de oxigênio atinge valores menores do que 17,5ml/kg/min.

Todas essas alterações relatadas contribuem para a diminuição dos níveis de atividade física nesta população, e resultados preliminares sugerem que, da mesma forma para a população em geral, o sedentarismo está associado ao aumento da mortalidade em pacientes com DRCT ⁷⁹.

Dessa forma, identificar a existência de alterações na musculatura respiratória desses pacientes e suas possíveis associações com fatores de risco cardiovasculares já reconhecidos pode ser um passo importante para buscar medidas que possam ser eficientes para melhorar a tolerância ao exercício desses pacientes, facilitando a prática da atividade física, que sabidamente está associada a uma redução de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que são

as principais complicações e a principal causa de mortalidade de pacientes com doença renal crônica.

2.0 OBJETIVOS

2.1 *Objetivos primários*

- Avaliar a força muscular respiratória (FMR) de pacientes com DRC e verificar a existência de associação da força da musculatura inspiratória com variáveis autonômicas, com a capacidade funcional cardiorrespiratória e com marcadores séricos na doença renal crônica;

2.2 *Objetivos secundários*

- Comparar a força da musculatura respiratória (P_Imax e P_Emax) de doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Mensurar a capacidade funcional cardiorrespiratória (Ventilação minuto (VE), consumo máximo de oxigênio (VO₂ max), produção de dióxido de carbono (VCO₂), razão de troca respiratória (RER), equivalentes ventilatórios para oxigênio (VE/VO₂) e dióxido de carbono (VE/VCO₂) e limiar ventilatório) de pacientes com DRC. Comparar essas variáveis entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Aferir as variáveis hemodinâmicas em repouso (pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC)) de pacientes com DRC. Comparar as variáveis hemodinâmicas entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Mensurar a variabilidade da FC e da PAS, a atividade simpática nervosa periférica e o barorreflexo espontâneo de pacientes com DRC. Comparar essas variáveis entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;

- Analisar a função endotelial (vasodilatação mediada por fluxo - VMF e vasodilatação independente do endotélio - VIE) de pacientes com DRC. Comparar a função endotelial entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Mensurar a rigidez arterial (velocidade de onda de pulso - VOP) de pacientes com DRC. Comparar a VOP entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Avaliar a composição corporal de pacientes com DRC e comparar a composição corporal entre doentes renais crônicos em fase dialítica e não dialítica;
- Verificar a existência de associação da função autonômica com a força muscular inspiratória, a capacidade funcional, e marcadores séricos na doença renal crônica.

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Considerações Éticas

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Parecer 66170 – ANEXO A) e segue as normas da resolução 196/96-CNS. O termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e explicado a todos os participantes, deixando claro os objetivos do estudo, a importância do sigilo dos dados e demais esclarecimentos com relação aos possíveis questionamentos (ANEXO B).

3.2 Delineamento

Estudo observacional transversal.

3.3 Participantes

A amostra foi composta por pacientes com DRC (estádios 3 ao 5) (grupo DRC) provenientes do setor de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da Clínica de Terapia Nefrológica (CETENE). Além disso, sujeitos saudáveis, sem doença renal e cardiovascular, pareados por sexo e idade compõem o grupo controle (grupo controle).

Posteriormente, para fins de comparação os pacientes com DRC foram divididos em dois grupos: pacientes com DRC em fase não dialítica (estádios 3 e 4) (grupo DRC-ND) e pacientes com DRC em hemodiálise (estádio 5) (grupo DRC-D). Dessa forma, os resultados do presente estudo foram divididos em dois capítulos, a saber: Capítulo I –

comparação entre os grupos DRC e controle; Capítulo II – Comparação entre os grupos DRC-D e DRC-ND.

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com DRC (estágios 3, 4 e 5, de acordo com o CKD-EPI³) com idade entre 18 e 65 anos e com tratamento farmacológico estável, ou seja, sem alteração medicamentosa há pelo menos um mês antes das avaliações;

Para o grupo controle foram incluídos indivíduos saudáveis, sem doença renal e cardiovascular.

3.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com diabetes mellitus (tipo I e II); Presença de fístula arteriovenosa nos dois membros superiores; Tabagistas; Indivíduos que possuíssem qualquer fator limitante de funcionalidade que interferisse no desempenho do TMI e/ou do teste ergoespirométrico (infarto agudo do miocárdio três meses antes da inclusão no estudo, angina instável ou arritmia ventricular instável atual ou nos últimos três meses anteriores ao início da pesquisa, doença respiratória aguda, patologias reumáticas, próteses de quadril e/ou joelho, doenças degenerativas, sequelas neurológicas, déficit cognitivo).

3.3.3 Cálculo do tamanho da amostra

Para calcular o tamanho amostral, utilizamos os dados de estudo piloto onde o valor de P_{Imax} nos pacientes com DRC foi de $89,22 \pm 24,9$ e no grupo controle $122,05 \pm 25,35$. Sendo assim, foi calculado o número de 9 participantes por grupo, para detectarmos diferença entre os grupos para a P_{Imax} considerando um nível alfa de 5% e poder do teste de 80%.

3.4 Procedimentos

Primeiramente uma ficha de avaliação (APÊNDICE I) é preenchida, contendo nome, data de nascimento, sexo, peso, altura, escolaridade, tempo de diagnóstico da doença, tempo de hemodiálise, duração da hemodiálise, diabetes, hipertensão arterial, medicação em uso, doença de base e exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina, ácido úrico, cálcio, fósforo, potássio, albumina sérica e paratormônio - esses exames são feitos de rotina no setor de TRS). Foram considerados tabagistas os indivíduos que fumam ou fumaram até 30 dias antes do início da pesquisa ⁸⁰.

Todos os procedimentos descritos a seguir foram realizados no período da manhã e para os indivíduos com DRC em hemodiálise foram realizados sempre no segundo dia inter dialítico da semana. Além disso, para as mulheres que não estavam na menopausa as avaliações foram realizadas sempre no período não fértil do ciclo menstrual.

3.4.1 Avaliação da força da musculatura respiratória

As medidas das pressões respiratórias máximas (P_Imax e P_Emax) refletem o estado da força da musculatura respiratória ⁸¹. A avaliação das pressões respiratórias máximas foi realizada utilizando manovacuômetro digital (MVD 300 v1.1, Globalmed) (± 300 cm H₂O) (Figura 1), conectado a um sistema com duas válvulas unidirecionais, uma inspiratória e outra expiratória, acoplado a um bocal com orifício de 2 mm de diâmetro. Os participantes permanecem sentados, com os cotovelos apoiados e clipe nasal. A mensuração da P_Imax e P_Emax constou da realização de três manobras para a P_Imax e três para a P_Emax, com intervalo mínimo de um minuto entre elas para evitar fadiga muscular. A maior medida entre os valores obtidos, levando em conta uma diferença máxima de 10%, é o valor considerado.



Figura 1 - Manovacômetero digital e válvula unidirecional utilizados para medida das pressões respiratórias máximas

A P_Imax é obtida com utilização de uma válvula unidirecional inspiratória (com a extremidade inspiratória ocluída). Após dois ciclos respiratórios em volume corrente (VAC), solicita-se ao indivíduo a realização de uma expiração máxima volume residual (VR)⁸¹⁻⁸³, seguido de uma inspiração máxima. O valor obtido para a P_Imax foi verificado diretamente no manovacômetero.

A P_Emax foi avaliada pela utilização da mesma válvula (com a extremidade expiratória ocluída). O indivíduo, realiza 2 ciclos respiratórios em VAC, sendo a última expiração até VR. A seguir, com o bocal devidamente posicionado e clip nasal, realiza uma inspiração máxima e lenta até atingir a Capacidade Pulmonar Total (CPT)^{81, 84} seguida de uma expiração forçada máxima. O valor da P_Emax é detectado no manovacômetero.

Para determinar a P_Imax e a P_Emax prevista de acordo com a idade e o sexo utilizou-se as equações propostas por Neder et al.⁸⁵ para estimar as pressões respiratórias máximas na população brasileira (Quadro 1):

Quadro 1 - Equação de Neder e cols. (1999) para estimar as pressões respiratórias máximas na população brasileira

	Masculino	Feminino
PI_{max}	$-0,8 * idade + 155,3$	$-0,49 * idade + 110,4$
PE_{max}	$-0,81 * idade + 165,3$	$-0,61 * idade + 115,6$
PI _{max} : pressão inspiratória máxima; PE _{max} : pressão expiratória máxima		

3.4.2 Avaliação das variáveis hemodinâmicas

Os exames foram realizados no Laboratório de Pesquisa Clínica da Unidade de Hipertensão. O ambiente foi mantido com temperatura por volta de 22°C, com as luzes reduzidas e livre de ruídos. Os indivíduos foram orientados para não consumirem álcool, café e substâncias similares no dia anterior ao exame.

A avaliação das variáveis hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica), foi realizada de maneira contínua, batimento a batimento por monitor de pressão Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland). O equipamento utiliza o sistema de fotopletiografia digital e fornece as curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, e por meio de um programa (Software BeatScope) gera dados hemodinâmicos como pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica, tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e informações como idade, sexo, peso e altura.

Concomitantemente realizou-se eletrocardiograma utilizando derivação em DII (PowerLab16/30, ADInstruments, USA) e monitorização da frequência respiratória. Todos os dados são transmitidos para o sistema de aquisição (PowerLab) e a detecção dos intervalos R-R e dos eventos sistólicos (picos) da PA foi feita utilizando software

LabChart 7 (LabChart, ADInstruments) (Figura 2). Após, a série temporal do intervalo de pulso cardíaco (tacograma) e a pressão arterial sistólica (sistograma) foram analisadas, utilizando software específico (CardioSeries Software, versão 2.4, Brasil), para obter os dados de variabilidade da FC e da PAS e o barorreflexo espontâneo.

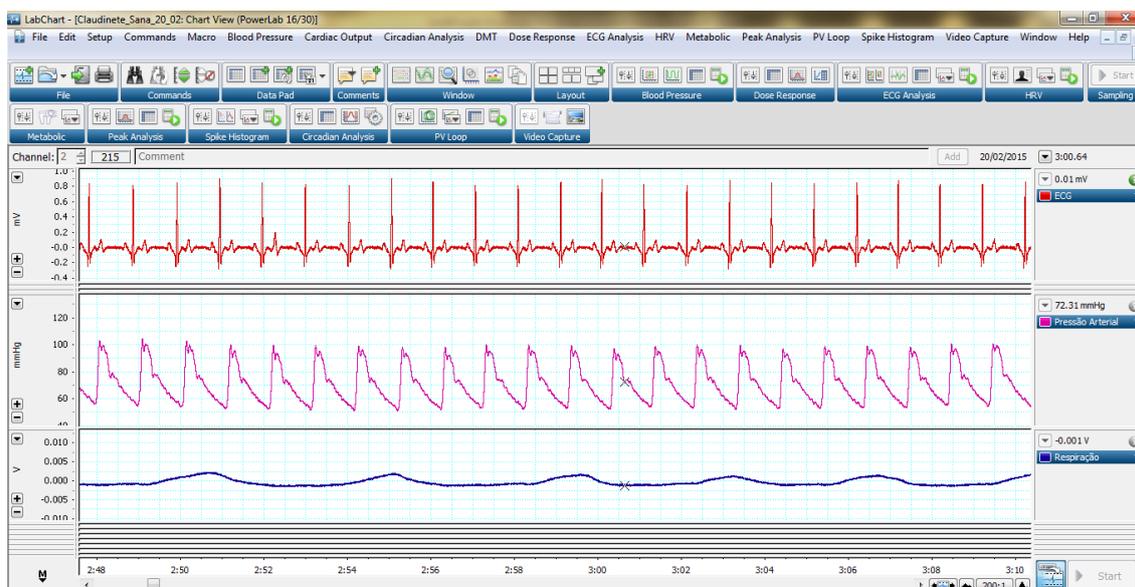


Figura 2 - Eletrocardiograma, curva de pressão arterial e frequência respiratória no LabChart 7

3.4.3 *Análise da variabilidade da FC e da PA*

A modulação da atividade simpática cardíaca pode ser inferida por meio da análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência com protocolos específicos para cada domínio ⁸⁶.

Variabilidade no domínio do tempo: A série temporal da FC foi analisada no domínio do tempo por meio da análise da variância do intervalo dos batimentos normais (VARNN). Além da variância, foram obtidos o SDNN (desvio padrão de intervalos RR normais), e o RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos).

Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral): A análise no domínio da frequência foi realizada utilizando a Transformada Rápida de Fourier no software CardioSeries (versão 2.4, Brasil). Para tal foi utilizada uma interpolação de 4 Hz com segmentos de 512 pontos.

A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: 1) HF: frequências altas, entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpático; 2) LF: frequências baixas, entre 0,15 e 0,04 Hz – Simpático; 3) VLF: frequências muito baixas, menores que 0,04 Hz. Ainda, realizou-se a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico.

Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (nu), ou seja:

$$\text{LF nu} = \text{potência de LF} / (\text{potência total ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$$

$$\text{HF nu} = \text{potência de HF} / (\text{potência total ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$$

$$\text{LF/HF} = \text{relação LF ms}^2 / \text{HF ms}^2$$

3.4.4 Análise do barorreflexo espontâneo

A análise da SBR espontânea foi realizada pelo método da sequência, utilizando o software CardioSeries (versão 2.4, Brasil). O método da sequência se baseia na identificação da ocorrência espontânea de sequências de três ou mais batimentos cardíacos consecutivos, nos quais existe um aumento progressivo da PAS acompanhado de prolongamento do intervalo RR (*BRR up*: rampas barorreflexas em subida), ou uma diminuição progressiva da PAS acompanhada de redução do intervalo RR (*BRR down*: rampas barorreflexas em descida). A todas as sequências é aplicada uma regressão linear, e uma média dos valores obtidos em todas as sequências é calculada em ms/mmHg; esse valor é denominado ganho, e representa a medida da SBR espontânea. Além disso,

também é apresentado um índice de eficiência do barorreflexo (*BEI*), calculado pela razão entre o número de rampas barorreflexas e o número total de rampas ⁸⁷

3.4.5 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM – microneuografia)

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) representa a atividade nervosa simpática pós gangliônica gerada centralmente rumo à circulação do músculo esquelético humano, um importante determinante da pressão arterial ⁸⁸.

A ANSM foi avaliada pela técnica de registro da multiunidade da via pós-gangliônica eferente, no fascículo nervoso muscular do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula (técnica já validada e empregada regularmente no Laboratório da Unidade de Hipertensão) ^{88, 89}. Primeiro procede-se à localização do nervo por palpação e por estimulação elétrica com eletrodo de superfície (3-10 mA, 0,2 ms, 1Hz) conectado a uma fonte de corrente contínua (Stimulus Isolator, ADInstruments, Sydney, NSW, Austrália). Após essa etapa, os registros da atividade nervosa são obtidos pela implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um eletrodo de referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. A atividade nervosa foi amplificada (ganho 104, passa banda 0,3 – 50 kHz) usando o sistema NeuroAmpEx (ADInstruments Sydney, NSW, Austrália). Foram feitos ajustes no microeletrodo até que a atividade nervosa simpática muscular espontânea pudesse ser identificada. Os registros foram gravados com frequência de amostragem de 10kHz para futura análise no sistema PowerLab (PowerLab hardware and LabChart 7 software; ADInstruments). A atividade nervosa simpática muscular foi quantificada em frequência de disparos (bursts) por minuto.

Concomitante ao registro da atividade do nervo, foram registrados a frequência cardíaca, a curva de pressão arterial e a frequência respiratória por método já descrito na seção 3.4.2 deste documento.

3.4.6 Avaliação da capacidade funcional

A mensuração da capacidade funcional foi realizada por meio de ergoespirometria. A ergoespirometria alia, à interpretação clínica e eletrocardiográfica do teste ergométrico convencional, a análise de variáveis respiratórias, gases expirados e oximetria ⁹⁰.

Os participantes receberam orientação sobre os procedimentos de teste antes da realização do exame. Foram esclarecidas dúvidas em relação ao protocolo e detalhes do procedimento (caráter máximo, comunicação durante a avaliação, manutenção do uso de medicamentos no dia do teste, possíveis riscos, vestuário, etc.). Ainda, os participantes foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame e a realizar refeição leve duas horas antes do teste

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁹¹, o teste ergoespirométrico foi acompanhado por médico cardiologista. A avaliação foi realizada na Unidade de Reabilitação Cardíaca do InCor. Inicialmente os indivíduos realizaram um eletrocardiograma de repouso (Micromed – Cardio PC 13) utilizando as doze derivações padrão. A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório no período de repouso e ao final de cada estágio do protocolo. O teste foi sintoma-limitado, sendo que os pacientes foram encorajados a se exercitarem até a exaustão, realizado em esteira rolante utilizando protocolo de Balke modificado. O protocolo caracterizou-se por uma velocidade constante de 3,4 mph e inclinação inicial de 0%, sendo que houve incrementos de 2% de inclinação a cada minuto.

Simultaneamente ao teste de esforço os indivíduos foram conectados a um analisador de gases por meio da utilização de um bocal (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly modelo Encore 29S Pulmonary Function/Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument). Durante a avaliação foram coletados os seguintes dados: ventilação minuto (VE), consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), razão de troca respiratória (RER) e os equivalentes ventilatórios para oxigênio (VE/VO_2) e dióxido de carbono (VE/VCO_2). Com base nestes dados foram determinados VO_2 pico, limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória.

O VO_2 pico foi considerado o consumo de oxigênio obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão. O limiar anaeróbio foi determinado quando pelo menos duas das seguintes situações foram verificadas: a) perda da linearidade entre VCO_2 e VO_2 ; b) menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) antes do seu aumento progressivo; c) valor mais baixo do (VE/VO_2) antes do seu aumento progressivo. Já o Ponto de compensação respiratória foi determinado quando: a) maior valor da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($PetCO_2$), precedendo sua queda abrupta; b) valores mais baixos do VE/VCO_2 antes de seu aumento progressivo.

De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico ⁹¹, os critérios considerados para interrupção do teste são: elevação da pressão arterial diastólica (PAD) até 120mmHg nos normotensos e até 140mmHg nos hipertensos; queda sustentada da pressão arterial sistólica (PAS); elevação acentuada da PAS até 260mmHg; manifestação clínica de desconforto torácico, exacerbada com o aumento da carga ou associada a alterações eletrocardiográficas de isquemia, ataxia, tontura, palidez e pré-síncope; dispneia desproporcional à intensidade do esforço; infra desnível do segmento ST de 0,3mV ou 3mm, adicional aos valores de repouso na presença

de doença arterial coronariana (DAC) suspeita ou conhecida; supra desnível do segmento ST de 0,2mV ou 2mm, em derivação que observe região sem presença de onda Q; arritmia ventricular complexa; aparecimento de taquicardia ventricular sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de 2° ou 3° graus; insuficiência ventricular esquerda, com atenção especial no indivíduo idoso, uma vez que o achado de estertores crepitantes à ausculta pulmonar não é infrequente, mesmo na ausência de sintomas; falência dos sistemas de monitorização e/ou registro.

3.4.7 Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial foi realizada pela manobra de hiperemia reativa que é a técnica não-invasiva mais utilizada para estudo da função endotelial em humanos. Os pacientes foram orientados a não ingerir álcool e produtos derivados ou contendo cafeína e chocolate no dia anterior ao exame que foi realizado no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do InCor, no período da manhã, após jejum de 4 horas. Os testes foram realizados em ambiente calmo, com temperatura entre 20°C a 25°C, sempre pelo mesmo avaliador.

O indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal com monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial. A vasodilatação mediada por fluxo (VMF) (dependente do endotélio) e a resposta do músculo liso vascular ao vasodilatador trinitrato (independente do endotélio) foram avaliadas de forma sequencial na artéria braquial no membro contralateral ao do acesso vascular para hemodiálise. Os testes foram realizados de acordo com as diretrizes da International Brachial Reactivity Task Force ⁵¹. A artéria braquial foi acessada acima da prega do cotovelo e o seu diâmetro verificado por aparelho de ultrassonografia (Sequoia Echocardiography System, version 6.0, Acuson, Siemens, Ca, USA) equipado com um transdutor linear de multifrequência (7-12 MHz) e acoplado

a um computador especificamente programado para gravar e analisar este tipo de dados. Foram selecionadas para análise seis imagens para cada fase do teste coincidindo com a onda R do eletrocardiograma.

Os dados foram obtidos em condições basais, após indução da hiperemia reativa e após administração, por aerossol oral, de 0,45 mg de trinitrato (Natrisspray; Procter & Gamble Pharmaceuticals, France).

A VMF foi expressa como a porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal:

$$\text{VMF (\%)} = (\text{Diâmetro HR} - \text{Diâmetro basal}) / \text{Diâmetro basal} \times 100$$

A vasodilatação independente do endotélio foi expressa como a porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após 5 minutos da administração do trinitrato em relação ao diâmetro pré-nitrato:

$$\text{VIE (\%)} = (\text{Diâmetro pré} - \text{Diâmetro pós nitrato}) / \text{Diâmetro pré} \times 100$$

3.4.8 Avaliação da rigidez arterial - velocidade da onda de pulso

(VOP)

A VOP foi determinada no segmento carótido-femoral da árvore arterial por meio do aparelho Complior™ (Gonesse, France). Os captadores foram posicionados sobre as artérias femoral e carótida e a medida de velocidade da onda de pulso foi calculada como a distância entre os dois pontos de medida divididos pelo tempo percorrido entre os dois pontos. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador e o equipamento determina pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais e deduz em função da distância medida a velocidade da onda de pulso. Cada valor obtido da onda de pulso representa a média de pelo menos dez curvas selecionadas pela sua qualidade e nitidez.

A velocidade com que a onda de pulso se propaga na árvore arterial é uma medida indireta do grau de rigidez do vaso. Quanto maior a velocidade da onda de pulso, maior a rigidez arterial ⁹².

3.4.9 Avaliação da composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada utilizando um aparelho portátil de bioimpedância (BIA 450 Bioimpedance Analyzer), que emite corrente elétrica sublimiar (800 μ A, 50 kHz – frequência única) (Figura 3). A resistência e a reatância, os dois componentes de impedância, são medidas diretamente a partir do corpo. Por meio de regressão o aparelho calcula os demais dados: massa magra, massa gorda, massa celular corporal, massa extracelular corporal, índice de massa corporal, taxa metabólica basal, água corporal total, água intracelular, água extracelular.



Figura 3 - Equipamento de bioimpedância

Para avaliação os pacientes foram posicionados em supino e um par de eletrodos foi posicionado na mão e punho direitos e outro no tornozelo e pé direitos (tetrapolar) para os indivíduos saudáveis e para os pacientes com DRC não dialítica. Para os pacientes

com DRC em hemodiálise os eletrodos foram posicionados de forma similar, porém colocados no dimídio contralateral ao da fístula arteriovenosa.

3.4.10 Análise dos Dados

Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, ou mediana e valores mínimo e máximo. Utilizou-se frequência absoluta e relativa para variáveis qualitativas.

As variáveis foram testadas quanto aderência à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, e corroborou-se tal informação com o teste de Smirnov-Kolmogorov, quando pertinente.

No intuito de verificar a associação entre as variáveis de interesse do estudo e os grupos avaliados utilizou-se teste t de Student para variáveis com distribuição normal e teste de Mann-Whitney, quando distribuição sem comprovação de normalidade. Teste exato de Fisher ou qui-quadrado foram usados para as variáveis categóricas.

Além disso, buscou-se estimar parâmetros pontuais que indicassem a relação entre variáveis de interesse e desfechos específicos entre os indivíduos com DRC por meio de modelos de regressão linear simples. A utilização de modelos de regressão linear é precedida de pressupostos básicos, como tendência à normalidade de variáveis quantitativas, relação de linearidade entre variável de desfecho e variável de exposição, além da existência de homogeneidade de variâncias (independente da categoria da variável avaliada). Todos estes pressupostos foram considerados dentro do presente estudo, ao passo que variáveis independentes que não correspondessem aos critérios mencionados foram avaliadas por método alternativo à regressão linear.

Dentre as variáveis de interesse do estudo, destacou-se a pressão inspiratória máxima e a sensibilidade barorreflexa. Foram apresentados os coeficientes de

determinação para indicar o poder explicativo dos modelos de regressão propostos e os coeficientes de correlação de Pearson para variáveis quantitativas. Para variáveis qualitativas que foram testadas dentro de modelo de regressão linear foram indicados os valores de correlação de Spearman. Ainda, variáveis de interesse que não apresentaram normalidade foram avaliadas por meio de correlação de Spearman.

Considerou-se significativos os resultados que apresentaram valor p igual ou inferior a 0,05. As análises estatísticas foram realizadas por meio do Software estatístico Stata, versão 13.0.

4.0 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em dois capítulos. No primeiro capítulo foi analisado os efeitos da doença renal crônica nos desfechos avaliados, sendo, portanto, comparados os grupos controle e DRC (pacientes com doença renal crônica). No segundo capítulo foi analisado se pacientes em diferentes estágios da doença renal apresentam diferenças em relação aos desfechos avaliados. Portanto, no segundo capítulo foram comparados os grupos DRC-ND (pacientes com doença renal crônica não dialítica, estágios 3 e 4) e DRC-D (pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, estágio 5).

4.1 CAPÍTULO I

4.1.1 Caracterização da amostra

A média de idade dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC, n = 30) foi $48,9 \pm 11,6$ anos e dos indivíduos saudáveis (grupo C, n = 11) foi $43,8 \pm 12,2$ anos. A média da PA sistólica foi $140,2 \pm 20,8$ mmHg e da diastólica, $86,9 \pm 10,1$ mmHg no grupo DRC. No grupo controle a média da PA sistólica foi $119,5 \pm 7,7$ mmHg e da diastólica, $72,4 \pm 5,2$ mmHg. Vinte e cinco (85%) dos pacientes com DRC usavam medicação anti-hipertensiva (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	C	DRC	p
Sexo (M/F)	7/4	15/15	0,4993
Idade (anos)	43,8 ± 13,3	48,9 ± 11,6	0,2353
Peso (kg)	68,4 ± 11,0	69,3 ± 9,5	0,7885
Altura (cm)	164,6 ± 8,0	165,8 ± 8,2	0,6849
IMC (kg/m ²)	25,1 ± 2,2	25,3 ± 3,7	0,8596
FC (bpm)	76,5 ± 13,2	76,1 ± 16,1	0,9469
PAS (mmHg)	119,5 ± 7,7	140,2 ± 20,8	0,0029
PAD (mmHg)	72,4 ± 5,2	86,9 ± 10,1	0,0001
Uso de anti-hipertensivo n (%) [‡]	0	25 (85)	
Diurético n (%)	--	13 (43,3)	
IECA n (%)	--	10 (33,3)	
BRA n (%)	--	6 (20)	
Betabloqueador (%)	--	15 (50)	
Bloqueador do canal de cálcio n (%)	--	13 (43,3)	

* Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão, variáveis nominais expressas em frequência (%); [‡] 58,33% dos pacientes usavam 2 ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes. BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina; DRC: doença renal crônica; FC: frequência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistêmica.

4.1.2 Força muscular respiratória

Os pacientes com DRC apresentaram menor força muscular inspiratória quando comparados aos controles (P_{Imax}: DRC= 82,51 ± 24,39 vs. C= 115,20 ± 18,71 cmH₂O, p = 0,0026) o que resultou em uma menor porcentagem da P_{Imax} prevista, de acordo com a idade e o sexo ⁸⁵ nesses pacientes (77, 62 ± 15,97 vs. 109,1 ± 4,56%, p < 0,0001) (Figura 4). Oito (26,6%) pacientes com DRC apresentaram fraqueza muscular inspiratória, determinada por um valor de P_{Imax} menor do que 70% do previsto ⁹³, enquanto nenhum indivíduo do grupo controle apresentou valores de P_{Imax} menor do que 70% do previsto.

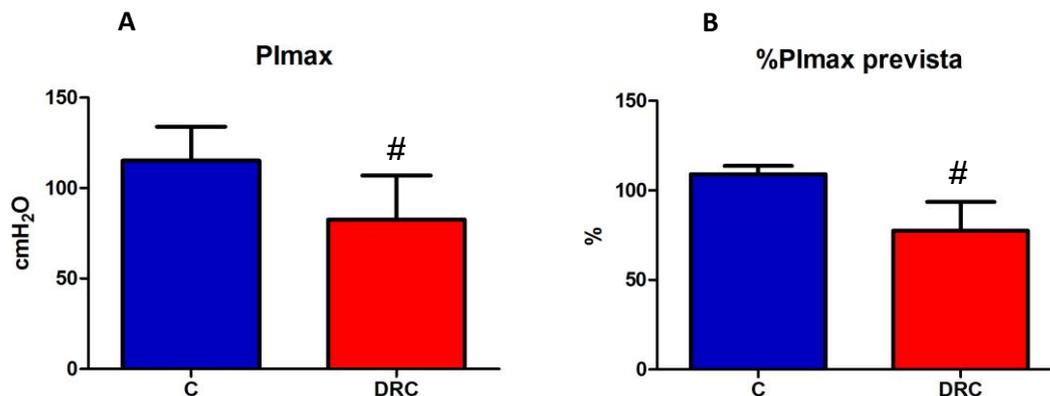


Figura 4 - Força muscular inspiratória no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. A) Pressão inspiratória máxima. B) Porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista. PImax: pressão inspiratória máxima; %PImax prevista: porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista; C: controle, DRC: Doente renal crônico. # $p < 0,01$.

Da mesma forma, o grupo DRC apresentou menor força muscular expiratória quando comparado ao grupo controle (PEmax: DRC= $99,64 \pm 19,86$ vs. C= $138,90 \pm 27,08$ cmH₂O, $p = 0,0004$) o que resultou em uma menor porcentagem da PEmax prevista, de acordo com a idade e sexo⁸⁵ nesses pacientes ($90,37 \pm 24,56$ vs. $126,1 \pm 20,58\%$, $p = 0,0017$) (Figura 5). Dois (6,6%) pacientes do grupo DRC apresentaram fraqueza da musculatura expiratória, determinada por um valor de PEmax menor do que 70% do previsto⁹³, enquanto nenhum indivíduo do grupo apresentou valores de PEmax menor do que 70% do previsto.

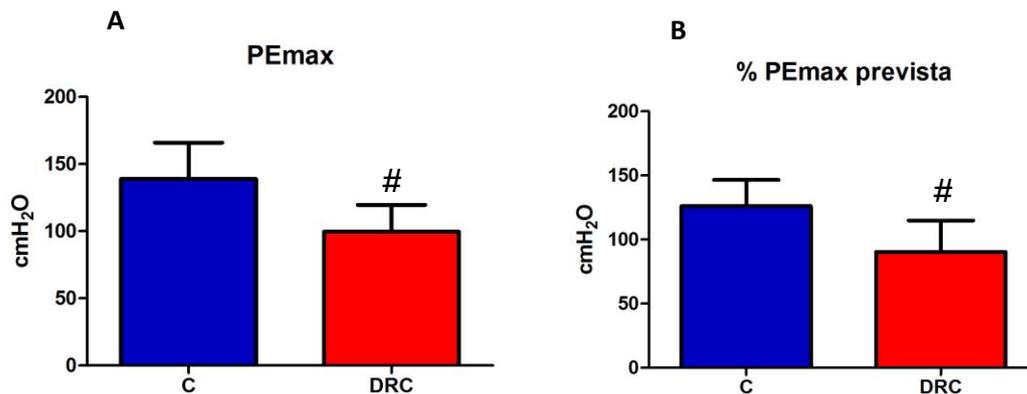


Figura 5 - Força muscular expiratória no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. A) Pressão expiratória máxima. B) Porcentagem da pressão expiratória máxima prevista. PEmax: pressão expiratória máxima; %PEmax prevista: porcentagem da pressão expiratória máxima prevista; C: controle, DRC: Doente renal crônico # $p < 0,01$.

4.1.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Todos os parâmetros analisados da VFC no domínio do tempo estavam reduzidos nos doentes renais em relação aos controles. A mediana do SDNN no grupo DRC foi de 19,03 (10,95 – 44,28ms) enquanto que no grupo controle foi de 45,25 (28,45 – 76,86ms; $p = 0,0002$) (Figura 6). Consequentemente a variância também foi menor nos renais crônicos em comparação com os indivíduos saudáveis [DRC: 362,3 (119,9 – 1961 ms^2) vs. C: 2048 (809,6 – 5907 ms^2 ; $p = 0,0002$)]. O RMSSD, um índice representativo da modulação vagal, também estava reduzido no grupo DRC quando comparado ao controle (DRC: $18,95 \pm 10,03$ vs, C: $42,62 \pm 20,78$ ms; $p = 0,0001$) (Figura 6).

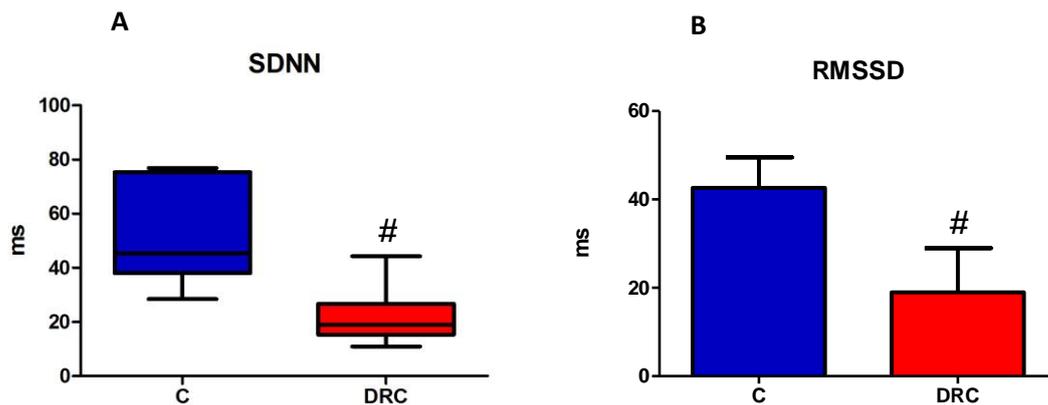


Figura 6 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. A) SDNN; B) RMSSD. SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; C: controle, DRC: Doença renal crônica. # $p < 0,01$.

Os parâmetros da VFC no domínio da frequência estão apresentados na Tabela 2. O grupo DRC apresentou menor *power total* (variância), e menores valores absolutos, tanto para o componente de baixa quanto de alta frequência. Quanto aos componentes na sua forma normalizada ou em percentual, os pacientes com DRC apresentaram maiores valores normalizados do componente de baixa frequência, que representa a modulação simpática cardíaca, e menor modulação vagal cardíaca, observada tanto pelos valores percentuais quanto pelo valor normalizado do componente de alta frequência. Além disso, os pacientes com DRC apresentaram maior balanço simpátovagal do que os indivíduos controles (Figura 7).

Tabela 2 – Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	CONTROLE	DRC	p
Variância (ms ²)	1329 (404,3 – 5011)	218 (71,68 – 2265)	0,0007
LF absoluto (ms)	904,3 (544,8 – 2929)	131,2 (28,24 – 1452)	0,0001
HF absoluto (ms)	391,1 (237,7 – 2967)	41,89 (16,10 – 461,6)	0,0003
LF (%)	45,88 ± 12,89	51,29 ± 10,32	0,2485
HF (%)	49,5 (33,00 – 69,00)	27,50 (12,00 – 49,00)	0,0158
LF (nu)	46,00 (27,00 – 64,00)	68,00 (43,00 – 83,00)	0,0173
HF (nu)	54,00 (36,00 – 73,00)	32,00 (17,00- 57,00)	0,0172
LF/HF	1,54 ± 1,01	3,42 ± 1,99	0,0239

* Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo). DRC: doença renal crônica; HF: componente de alta frequência; LF: componente baixa frequência; LF/HF: balanço simpato-vagal; %: porcentagem; nu: normalizado.

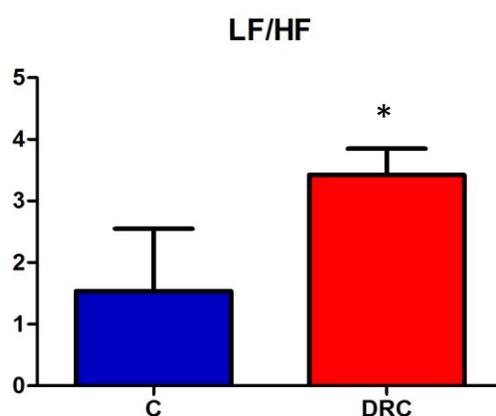


Figura 7- Balanço simpato-vagal no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. C: controle, DRC: Doença renal crônica. *p<0,05.

4.1.4 Variabilidade da Pressão Arterial

Os valores de variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo foram similares entre os grupos, e embora os valores médios do componente de alta frequência da pressão arterial, que representa a modulação simpática para os vasos, tenham sido maiores nos pacientes com DRC, não houve diferença significativa (Tabela 3).

Tabela 3 - Variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo e da frequência dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	CONTROLE	DRC	P
SD PAS (mmHg)	5,58 ± 1,09	7,23 ± 2,29	0,0562
VAR PAS (mmHg ²)	29,76 (15,83 – 49,54)	48,60 (13,38 -149,00)	0,0491
LF PAS (mmHg ²)	11,36 ± 2,15	17,69 ± 9,29	0,0738

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). DRC: doença renal crônica; SD PAS: desvio padrão da pressão arterial sistólica; LF PAS: componente de alta frequência da pressão arterial sistólica; VAR PAS: variância da pressão arterial sistólica.

4.1.5 Barorreflexo espontâneo

Os dados do barorreflexo espontâneo avaliado por meio do método da sequência estão apresentados na Tabela 4. O grupo DRC apresentou menor eficiência barorreflexa, tanto para as rampas *Up* quanto para as rampas *Down*, resultando em uma menor eficiência barorreflexa total quando comparado ao grupo controle (Figura 8 - A). Além disso, o ganho também estava diminuído tanto nas rampas *Up* quanto *Down*, resultando em um menor ganho total nos pacientes com doença renal crônica (Figura 8 - B).

Tabela 4 – Análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	CONTROLE	DRC	P
Rampas <i>Up</i> (n)	82,20 ± 31,49	127,00 ± 47,05	0,0090
Rampas <i>Down</i> (n)	92,10 ± 34,60	134,90 ± 47,11	0,0135
Rampas totais (n)	174,30 ± 65,60	262,00 ± 90,52	0,0087
<i>BRR Up</i> (n)	67,00 (13,00 – 94,00)	45,00 (6,00 – 141,00)	0,1261
<i>BRR Down</i> (n)	66,44 ± 28,43	50,85 ± 23,68	0,1150
<i>All BRR</i> (n)	128,5 ± 51,31	102,2 ± 49,72	0,1841
<i>Up BEI</i>	0,74 ± 0,10	0,42 ± 0,16	<0,0001
<i>Down BEI</i>	0,71 ± 0,13	0,38 ± 0,15	<0,0001
<i>All BEI</i>	0,72 ± 0,10	0,40 ± 0,15	<0,0001
<i>Up Gain</i> (ms/mmHg)	21,01 ± 10,52	7,56 ± 4,15	<0,0001
<i>Down Gain</i> (ms/mmHg)	20,66 ± 11,18	7,95 ± 4,59	<0,0001
<i>All Gain</i> (ms/mmHg)	20,87 ± 10,68	7,98 ± 4,37	<0,0001

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo). DRC: doença renal crônica; Rampas *Up*: número total de rampas em subida; Rampas *Down*: Número total de rampas em decida; *BRR Up*: Respostas de rampas barorreflexas em subida; *BRR Down*: Respostas de rampas barorreflexas em decida; *All BRR*: Número total de rampas baroreflexas; *Up BEI*: Índice de eficiência barorreflexa para rampas em subida; *Down BEI*: Índice de eficiência barorreflexa para rampas em descida; *All BEI*: Índice total de eficiência barorreflexa; *Up Gain*: Ganho barorreflexo em subida; *Down Gain*: Ganho barorreflexo em descida; *All Gain*: Ganho total.

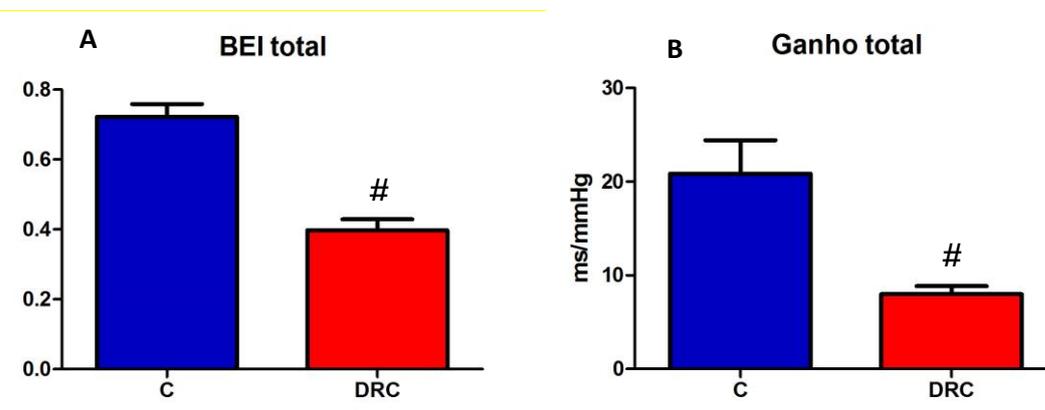


Figura 8 – Barorreflexo espontâneo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. A) *BEI* total; B) Ganho total. *BEI*: índice de eficiência do barorreflexo; C: controle, DRC: Doença renal crônica. # $p < 0,01$.

4.1.6 Atividade nervosa simpática muscular (ANSM)

O grupo DRC apresentou maior ANSM quando comparado ao grupo controle ($20,44 \pm 3,88$ vs. $17,75 \pm 1,46$ bursts/min, $p = 0,0243$) (Figura 9).

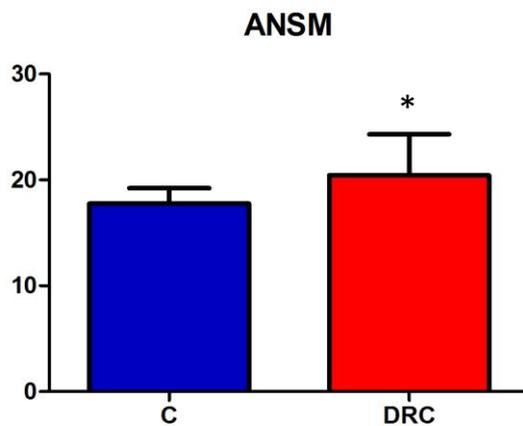


Figura 9 - Atividade nervosa simpática muscular do nervo fibular no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. C: controle, DRC: doença renal crônica. # $p < 0,01$.

4.1.7 Capacidade funcional

Os dados obtidos no teste cardiopulmonar estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 – Variáveis obtidas no teste cardiopulmonar nos indivíduos saudáveis (grupo controle) e nos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	CONTROLE	DRC	P
Repouso			
FC (bpm)	76,5 ± 13,1	76,1 ± 16,1	0,9469
PAS (mmHg)	120,0 (100,0 – 130,0)	120,0 (110,0 – 180,0)	0,2586
PAD (mmHg)	80,0 (70,0 – 100,0)	85,0 (70,0 – 110,0)	0,2277
Limiar anaeróbio			
VO ₂ (ml/kg/min)	22, 4± 4,5	19,7 ± 4,8	0,1821
% VO ₂ pico (%)	65,7 ± 16,0	68,9 ± 10,7	0,5386
Pico do esforço			
FC (bpm)	178,4 ± 14,7	144,8 ± 23,5	0,0012
PAS (mmHg)	185,6 ± 19,9	187,1 ± 21,3	0,8741
PAD (mmHg)	75,0 (70,0 – 85,0)	85,0 (65,0 – 100,0)	0,0381
VO ₂ (L/min)	2,602 ± 0,814	2,031 ± 0,585	0,0565
VO ₂ (ml/kg/min)	38,5 ± 7,9	29,1 ± 7,76	0,0100
% VO ₂ predito (%)	105,4 ± 16,5	84,63 ± 19,91	0,0109
VCO ₂ (L/min)	3,140 ± 1,110	2,371 ± 0,662	0,0440
PetCO ₂ (mmHg)	37,5 ± 4,3	36,2 ± 5,0	0,5353
VE (L/min)	89,21 ± 30,87	73,60 ± 13,85	0,1169
RER	1,24 (1,10 – 1,27)	1,20 (1,13 – 1,31)	0,7126
Pulso O ₂ (ml/bmp)	16,05 (9,30 – 18,70)	13,30 (9,00 – 23,00)	0,5999
Slope V _E /VCO ₂	29,98 ± 3,89	31,67 ± 5,01	0,4136

Variáveis expressas como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: concentração de dióxido de carbono; PetCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; VE: ventilação pulmonar; RER: razão de troca respiratória; O₂: oxigênio.

No repouso, não houve diferenças significativas entre os grupos para as variáveis frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica.

O consumo de oxigênio no limiar anaeróbio não foi diferente entre os grupos controle e doença renal crônica. Já no pico do exercício, o VO_2 relativo foi menor no grupo DRC quando comparados aos controles (Figura 10), bem como a porcentagem do VO_2 predito para a idade.

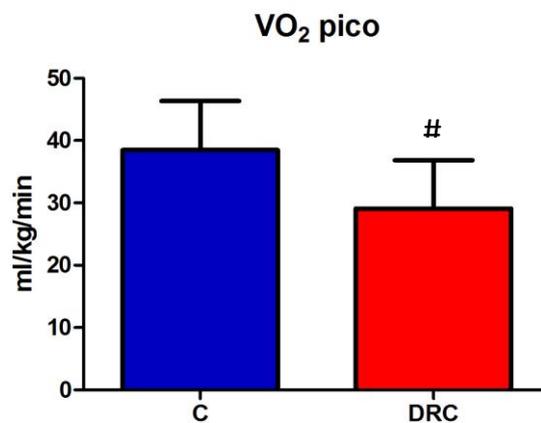


Figura 10 - Capacidade funcional mensurada pelo consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) relativo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. C: controle, DRC: Doença renal crônica. # $p \leq 0,01$.

A frequência cardíaca foi menor no grupo DRC no pico do exercício, contudo cabe ressaltar que muitos pacientes faziam uso de medicamentos betabloqueadores. Ainda, a pressão arterial diastólica foi maior no grupo DRC quando comparado ao controle.

4.1.8 Função endotelial

A função endotelial, mensurada por meio da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial, estava prejudicada no grupo DRC em relação ao grupo controle ($4,90 \pm 4,62$ vs. $8,70 \pm 2,19\%$, $p = 0,0348$). (Figura 11).

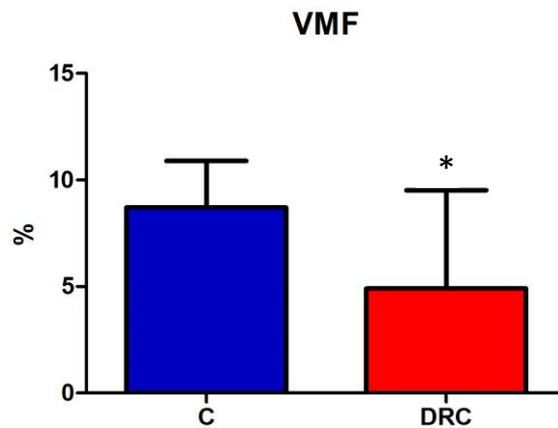


Figura 11 - Função endotelial: Vasodilatação mediada por fluxo no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. C: controle, DRC: doença renal crônica VMF: vasodilatação mediada por fluxo. * $p < 0,05$.

Já a vasodilatação independente do endotélio não foi diferente entre os grupos (DRC: $14,58 \pm 7,03$ vs. C: $17,35 \pm 6,61\%$, $p = 0,3389$) (Figura 12).

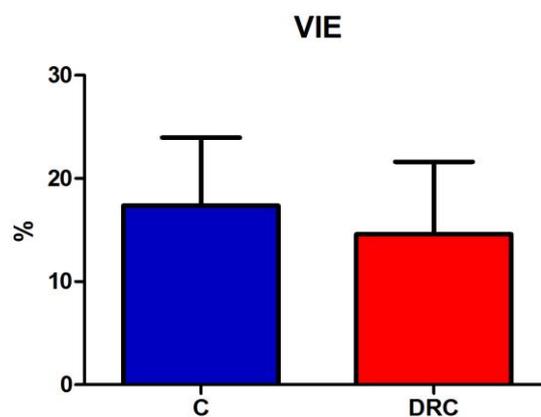


Figura 12 - Função endotelial: Vasodilatação independente do endotélio no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. C: controle, DRC: doença renal crônica; VIE: vasodilatação independente do endotélio.

4.1.9 Rigidez Arterial –Velocidade de onda de pulso (VOP)

A rigidez arterial avaliada por meio da VOP foi maior nos pacientes com DRC quando comparado aos controles (DRC: 8,30 (6,15 – 12,2) vs C: 6,55 (5,4 – 7,8) m/s, $p = 0,0035$). De acordo com o último consenso, que considera como valor de corte de 10m/s para a VOP⁹⁴, sete pacientes (23,3%) do grupo DRC apresentam rigidez arterial e nenhum do grupo controle (Figura 13).

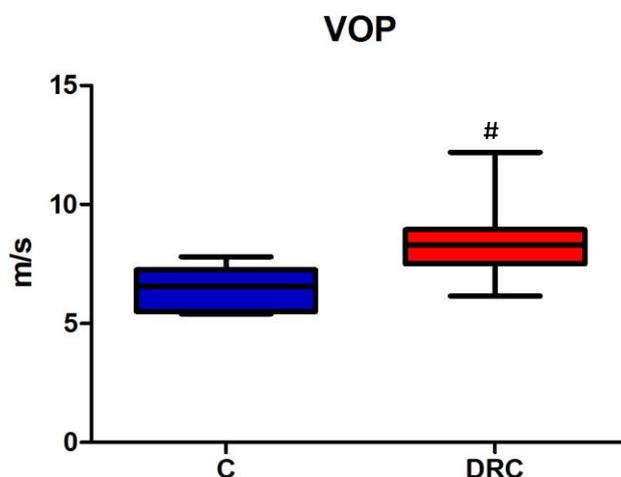


Figura 13 - Velocidade de onda de pulso no grupo controle e no grupo com doença renal crônica. VOP: velocidade de onda de pulso; C: controle, DRC: doença renal crônica. # $p < 0,01$.

4.1.10 Composição Corporal

A Tabela 6 apresenta os dados da composição corporal dos grupos controle e DRC. A altura, o peso e o IMC não foram diferentes entre os grupos. Os pacientes do grupo DRC apresentaram menor ângulo fase, menor capacitância e menor resistência quando comparados aos controles. Além disso a massa celular corporal também estava diminuída no grupo DRC, bem como a massa magra. A massa gorda foi maior nos doentes renais crônicos em comparação com os indivíduos saudáveis. A razão massa extracelular pela massa celular corporal foi maior no grupo DRC. A água intracelular foi menor no grupo DRC (valores absolutos e porcentagem) quando comparado ao grupo controle,

enquanto que a água extracelular (porcentagem) foi maior. A água corporal total não foi diferente entre os grupos, contudo a razão água corporal total pelo peso foi menor no grupo DRC.

Tabela 6 - Dados de composição corporal obtidos por meio de bioimpedância dos indivíduos saudáveis (grupo controle) e dos pacientes com doença renal crônica (grupo DRC)

	CONTROLE	DRC	p
Altura (cm)	164,6 ± 8,0	165,8 ± 8,2	0,6849
Peso (kg)	68,4 ± 11,0	69,3 ± 9,5	0,7885
IMC (kg/m ²)	25,0 ± 2,24	25,30 ± 3,70	0,8596
Ângulo de Fase (°)	7,61 ± 1,02	6,48 ± 0,98	0,0085
Capacitância (pF)	878,63 ± 223,43	633,04 ± 133,23	0,0006
Resistência (ohms)	469,9 ± 48,22	584,14 ± 100,89	0,0073
Reatância (ohms)	64,66 ± 4,79	67,91 ± 17,93	0,6197
MCC (kg)	28,23 ± 7,42	22,96 ± 3,84	0,0095
MCC (%)	41,19 ± 6,48	33,31 ± 4,97	0,0006
ME (kg)	25,84 ± 4,14	25,59 ± 4,61	0,8861
ME (%)	38,25 ± 3,57	37,60 ± 5,81	0,7563
MM (kg)	56,50 ± 8,74	48,49 ± 7,80	0,0198
MM (%)	81,11 ± 6,44	70,07 ± 8,52	0,0021
MG (kg)	13,34 ± 5,45	21,04 ± 7,20	0,0094
MG (%)	18,77 ± 6,25	29,92 ± 8,52	0,0019
ME/MCC	0,95 ± 0,15	1,12 ± 0,15	0,0055
AI (L)	24,26 ± 6,47	19,38 ± 3,43	0,0068
AI (%)	61,01 ± 5,39	54,73 ± 4,54	0,0017
AE (L)	15,04 ± 2,32	16,05 ± 3,08	0,3767
AE (%)	38,99 ± 5,39	45,27 ± 4,54	0,0017
ACT (L)	39,30 ± 8,00	35,44 ± 5,53	0,1178
ACT/MM	72,71 ± 1,31	72,63 ± 0,93	0,6598
ACT/PT	57,71 ± 5,48	51,40 ± 6,74	0,0164

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão. DRC: doença renal crônica; IMC: índice de massa corporal; MMC: massa celular corporal; ME: massa extracelular; MM: massa magra; MG: massa gorda; PT: peso total; AI: água intracelular; AE: água extracelular; ACT: água corporal total

4.2 CAPÍTULO II

4.2.1 Caracterização da amostra

A tabela 7 apresenta os dados demográficos e clínicos dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND). A média de idade dos pacientes com doença renal crônica na fase não dialítica (grupo DRC-ND, n = 12) foi $48,2 \pm 11,7$ anos e dos pacientes com doença renal crônica na fase dialítica (grupo DRC-D, n = 18) foi $49,4 \pm 11,9$ anos. A média da PA sistólica foi $138,6 \pm 24,5$ mmHg e da diastólica, $85,4 \pm 12,2$ mmHg no grupo DRC-D. No grupo DRC-ND a média da PA sistólica foi $142,3 \pm 15,4$ mmHg e da diastólica, $88,7 \pm 6,4$.

Tabela 7 - Características demográficas e clínicas dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC-ND	DRC-D	p
Sexo (M/F)	5/7	10/8	0,7104
Idade (anos)	$48,2 \pm 11,7$	$49,4 \pm 11,9$	0,7882
Caucasianos (%)	72,8	66,6	0,7367
Peso (kg)	$71,3 \pm 9,3$	$67,8 \pm 9,7$	0,3485
Altura (cm)	$163,6 \pm 8,9$	$167,5 \pm 7,4$	0,2165
IMC (kg/m^2)	$26,7 \pm 3,1$	$24,2 \pm 3,8$	0,0827
FC (bpm)	$70,7 \pm 19,1$	$79,8 \pm 13,4$	0,2657
PAS (mmHg)	$142,3 \pm 15,4$	$138,6 \pm 24,5$	0,6566
PAD (mmHg)	$88,7 \pm 6,4$	$85,4 \pm 12,2$	0,4018

Variáveis numéricas expressas em média \pm desvio padrão, variáveis nominais expressas em frequência (%); DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistêmica.

Quanto à medicação hipertensiva, 15 pacientes (83,3%) estavam em uso de tratamento medicamentoso para controle da pressão arterial no grupo DRC-D e 10 (90,9%) no grupo DRC-ND. Em relação a classe de medicação anti-hipertensiva 13

pacientes (43,3%) utilizavam diuréticos, 15 (50%) utilizavam inibidores adrenérgicos do tipo betabloqueadores, 10 (33,3%) inibidores da enzima conversora da angiotensina, 6 (20%) bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, 13 (43,3%) bloqueadores dos canais de cálcio e 2 (6,66%) vasodilatadores diretos.

Nos pacientes em HD a principal causa de DRC foi a hipertensão arterial sistêmica (66,6%) e a mediana do tempo de tratamento dialítico foi de 56 meses (24,2 – 153,2). A média do KT/V foi de $1,53 \pm 0,24$. A grande maioria dos pacientes em hemodiálise (15/18, 83,3%) faziam uso de eritropoietina.

A tabela 8 apresenta os dados dos exames laboratoriais dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND). Os valores de colesterol e triglicérides não foram diferentes entre os grupos. Os pacientes com doença renal crônica em fase dialítica apresentaram redução no número de eritrócitos, na hemoglobina e no hematócrito quando comparados aos pacientes com DRC em fase não dialítica. Além disso, os níveis séricos de creatinina, ureia, potássio, fósforo e PTH foram maiores no grupo DRC-D quando comparado ao grupo DRC-ND. Já os níveis séricos de sódio, cálcio iônico e albumina foram menores nos pacientes com DRC em fase dialítica do que nos pacientes em fase não dialítica.

Tabela 8 – Exames laboratoriais dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC-ND	DRC-D	p
Colesterol (mg/dL)	172,3±24,4	156,3 ± 58,4	0,4753
LDL-c (mg/dL)	106,5 ± 23,7	81,2 ± 28,2	0,0516
HDL-c (mg/dL)	41,4 ± 7,9	35,0 ± 10,2	0,1499
Triglicérides (mg/dL)	131,9 ± 46,2	139,8 ± 76,1	0,7931
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,9 ± 0,7	4,3 ± 0,3	0,0099
Hemoglobina (g/dL)	14,0 ± 2,1	11,6 ± 1,0	0,0012
Hematócrito (%)	41,6 ± 6,0	35,5 ± 3,0	0,0028
Creatinina (mg/dL)	2,4 ± 0,8	10,7 ± 2,4	<0,0001
Ureia (mg/dL)	66,2 ± 25,7	118,4 ± 21,1	<0,0001
Sódio (mEq/L)	141,5 ± 2,2	135,8 ± 2,4	0,0001
Potássio (mEq/L)	4,5 ± 0,5	5,1 ± 0,6	0,0126
Cálcio iônico (mg/dL)	5,1 ± 0,2	4,8 ± 0,5	0,0786
Fósforo (mg/dL)	3,1 ± 0,6	5,0 ± 1,0	0,0001
PTH (pg/ml)	93,5 (33,0 – 1212,0)	568,0 (18,0 – 1985)	0,0169
Proteínas totais (g/L)	7,3 ± 0,6	6,8 ± 0,4	0,1174
Albumina (g/L)	4,5 ± 0,2	3,9 ± 0,3	0,0014

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol; PTH: paratormônio.

4.2.2 Força muscular respiratória

Apesar dos pacientes com DRC na fase dialítica apresentarem menores valores médios para a força muscular inspiratória quando comparados pacientes com DRC não dialítica, não houve diferença significativa para esse parâmetro (P_{Imax}: DRC-D= 76,02 ± 22,52 vs. DRC-ND= 92,71 ± 25,32 cmH₂O, p = 0,1473) (Figura 14). Contudo, quando analisada a porcentagem da P_{Imax} prevista, de acordo com a idade e o sexo (78) houve uma redução no grupo DRC-D em comparação com o grupo controle (71,58 ± 14,59 vs.

87,11 ± 14,00%, $p = 0,0399$) (Figura 14). Oito (44,4%) pacientes do grupo DRC-D apresentaram fraqueza muscular inspiratória, determinada por um valor de P_Imax menor do que 70% do previsto (82), enquanto nenhum paciente do grupo DRC-ND preencheu esse critério.

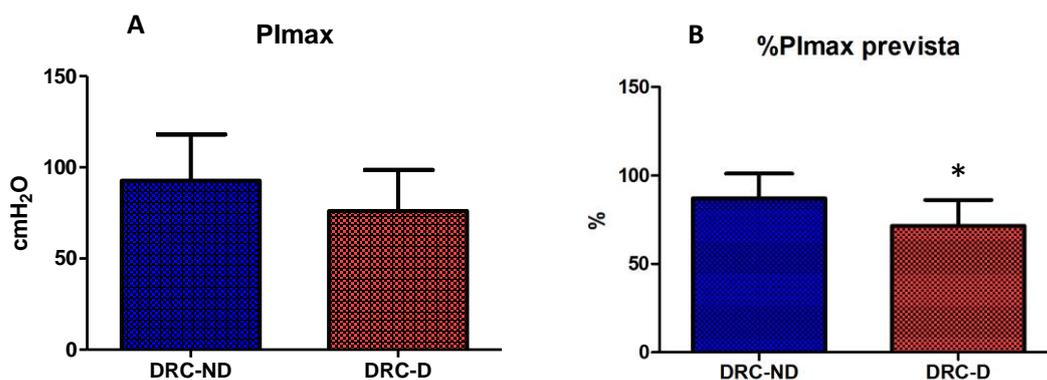


Figura 14 - Força muscular inspiratória no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica. A) Pressão inspiratória máxima. B) Porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista. P_Imax: pressão inspiratória máxima; %P_Imax prevista: porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista; DRC-ND: Doença renal crônica não dialítica; DRC-D: Doença renal crônica dialítica. * $p < 0,05$.

Os pacientes com DRC na fase dialítica apresentaram menores valores médios para a força muscular expiratória quando comparados com pacientes com DRC não dialítica, porém não houve diferença significativa para esse parâmetro (P_Emax: DRC-D= 94,42 ± 19,89 vs. DRC-ND= 103,50 ± 11,55 cmH₂O, $p = 0,3612$) (Figura 15). O mesmo ocorreu na porcentagem da P_Emax prevista, de acordo com a idade e sexo (78) entre os grupos (85,91 ± 18,02 vs. 85,44 ± 12,48%, $p = 0,9591$) (Figura 15). Dois (11,1%) pacientes do grupo DRC-D apresentaram fraqueza da musculatura expiratória e nenhum do grupo DRC-ND, determinada por um valor de P_Emax menor do que 70% do previsto

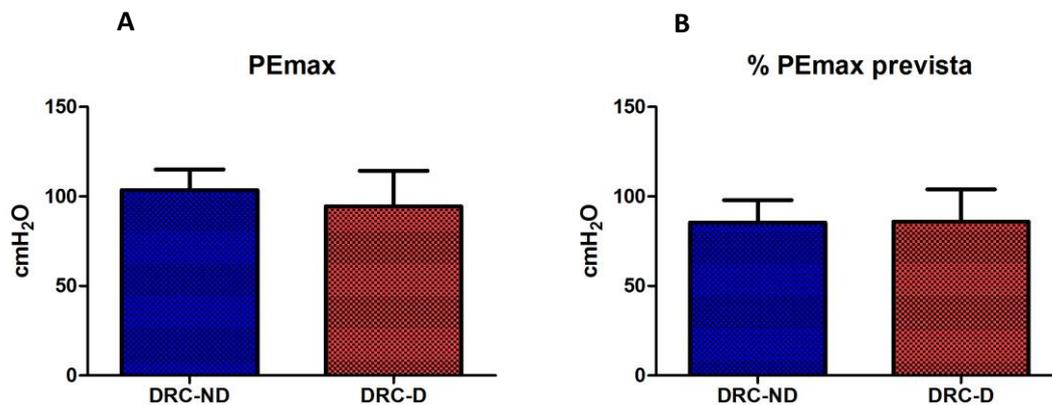


Figura 15 - Força muscular expiratória no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica. A) Pressão expiratória máxima. B) Porcentagem da pressão expiratória máxima prevista. PEmax: pressão expiratória máxima; %PEmax prevista: porcentagem da pressão expiratória máxima prevista; DRC-ND: Doença renal crônica não dialítica; DRC-D: Doença renal crônica dialítica.

4.2.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Na análise da VFC no domínio do tempo, o SDNN no grupo DRC-D foi menor quando comparado ao grupo DRC-ND ($17,97 \pm 4,049$ vs. $30,84 \pm 12,14$ ms, $p = 0,0012$) (Figura 16). Consequentemente a variância também foi menor nos renais crônicos em fase dialítica em comparação com os em fase não dialítica ($338,3 \pm 152,0$ vs $1078,0 \pm 718,0$ ms², $p = 0,0009$). O RMSSD, um índice representativo da modulação vagal, também estava reduzido nos grupo DRC-D quando comparado ao DRC-ND ($12,95 \pm 4,55$ vs, C: $28,96 \pm 8,52$ ms; $p < 0,0001$) (Figura 16).

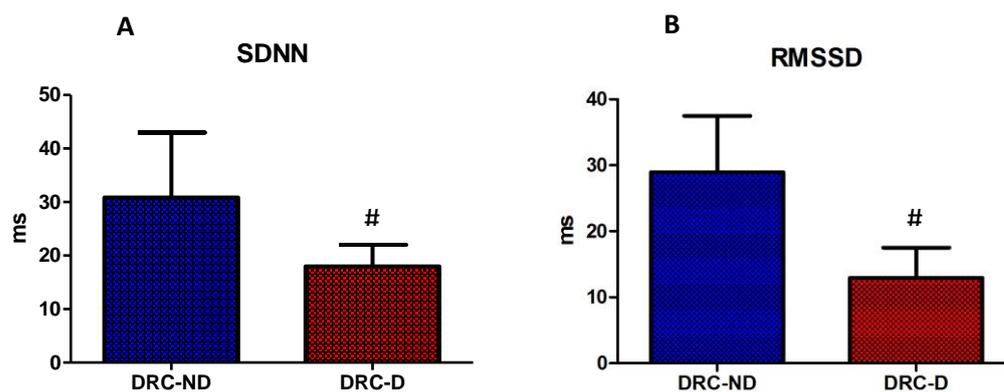


Figura 16 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica. A) SDNN; B) RMSSD. SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; DRC-ND: Doença renal crônica não dialítica; DRC-D: Doença renal crônica dialítica. # $p < 0,01$.

Os parâmetros da VFC no domínio da frequência estão apresentados na Tabela 9. O grupo DRC-D apresentou menor *power total* (variância) e maiores valores absolutos para os componentes de alta e baixa frequência quando comparado ao grupo DRC-ND. Contudo os componentes normalizados e o balanço simpatovagal não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 9 – Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC-ND	DRC-D	p
Variância (ms^2)	876,20 (218,00 – 1961)	288,60 (119,90 – 666,60)	0,0409
LF absoluto (ms)	361,00 (51,39 – 1452,00)	113,80 (28,24 – 293,50)	0,0072
HF absoluto (ms)	277,50 (41,62 – 461,60)	32,46 (16,10 – 85,96)	0,0009
LF (%)	46,22 \pm 10,50	55,08 \pm 8,75	0,0484
HF (%)	36,50 (17,00 – 48,00)	25,00 (12,00 – 49,00)	0,5393
LF (nu)	59,25 \pm 14,10	67,57 \pm 12,23	0,1615
HF (nu)	40,75 \pm 14,10	32,43 \pm 12,23	0,1615
LF/HF	1,78 (1,21 – 5,96)	3,70 (1,00 – 7,65)	0,1612

* Variáveis numéricas expressas em média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo). DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; HF: componente de alta frequência; LF: componente baixa frequência; LF/HF: balanço simpatovagal; nu: normalizado.

4.2.4 Variabilidade da Pressão Arterial

Os valores de variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo e da frequência foram similares entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 10 - Variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo e da frequência dos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC-ND	DRC-D	P
SD PAS (mmHg)	6,33 ± 1,86	8,02 ± 2,45	0,1618
VAR PAS (mmHg ²)	33,75 (18,19 – 101,00)	59,17 (13,38 – 149,00)	0,0939
LF PAS (mmHg ²)	16,72 (5,07 – 34,94)	17,75 (6,95 – 36,21)	0,6943

Variáveis expressas em média ± desvio padrão mediana (mínimo – máximo). DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; SD PAS: desvio padrão da pressão arterial sistólica; LF PAS: componente de alta frequência da pressão arterial sistólica; VAR PAS: variância da pressão arterial sistólica.

4.2.5 Barorreflexo espontâneo

Os dados do barorreflexo espontâneo avaliado por meio do método da sequência estão apresentados na Tabela 11. O índice de eficiência do barorreflexo não foi diferente entre os grupos, contudo o ganho tanto para rampas *Up* quanto para rampas *Down* foi menor no grupo DRC-D quando comparado ao DRC-ND. Isso resultou em um menor ganho total nos pacientes doentes renais crônicos em diálise (Figura 17).

Tabela 11 – Análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência de pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC- ND	DRC - D	p
Rampas <i>Up</i> (n)	132,50 (71,00 – 187,00)	115,00 (61,00 – 290,00)	0,3291
Rampas <i>Down</i> (n)	136,5(86,00 – 191,00)	128,0 (58,00- 298,00)	0,5979
Rampas totais (n)	277,50 (157,00 -359,00)	228,00 (119,00 –588,00)	0,3988
<i>BRR Up</i> (n)	59,40 ± 36,36	46,25 ± 20,79	0,2501
<i>BRR Down</i> (n)	54,70 ± 27,36	48,44 ± 21,66	0,5229
<i>All BRR</i> (n)	114,10 ± 61,03	94,69 ± 41,60	0,3431
<i>Up BEI</i>	0,44 ± 0,19	0,41 ± 0,14	0,6789
<i>Down BEI</i>	0,36 ± 0,14	0,39 ± 0,15	0,5810
<i>All BEI</i>	0,38 ± 0,16	0,40 ± 0,15	0,8483
<i>Up Gain</i> (ms/mmHg)	10,31 ± 4,28	5,72 ± 2,96	0,0042
<i>Down Gain</i> (ms/mmHg)	10,32 ± 4,39	6,46 ± 4,18	0,0341
<i>All Gain</i> (ms/mmHg)	10,49 ± 4,01	6,41 ± 3,91	0,0174

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo), DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; Rampas *Up*: número total de rampas em subida; Rampas *Down*: Número total de rampas em decida; *BRR Up*: Respostas de rampas barorreflexas em subida; *BRR Down*: Respostas de rampas barorreflexas em decida; *All BRR*: Número total de rampas barorreflexas; *Up BEI*: Índice de eficiência barorreflexa para rampas em subida; *Down BEI*: Índice de eficiência barorreflexa para rampas em decida; *All BEI*: Índice total de eficiência barorreflexa; *Up Gain*: Ganho barorreflexo em subida; *Down Gain*: Ganho barorreflexo em decida; *All Gain*: Ganho total.

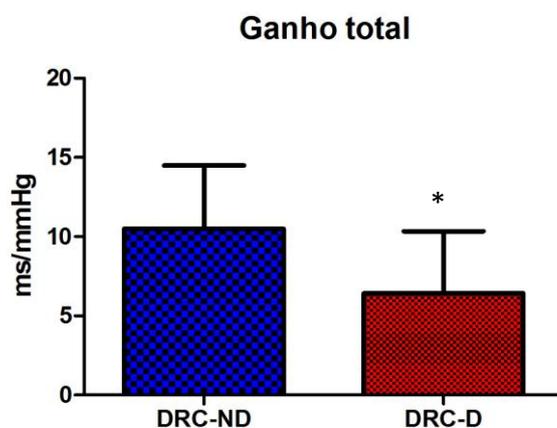


Figura 17 – Ganho total do barorreflexo espontâneo no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica. DRC-ND: Doença renal crônica não dialítica; DRC-D: Doença renal crônica dialítica. * p < 0,05.

4.2.6 Atividade nervosa simpática muscular (ANSM)

A ANSM não foi diferente entre os grupos DRC-D e DRC-ND ($22,36 \pm 5,74$ vs. $19,30 \pm 1,70$ bursts/min, $p = 0,1025$) (Figura 18).

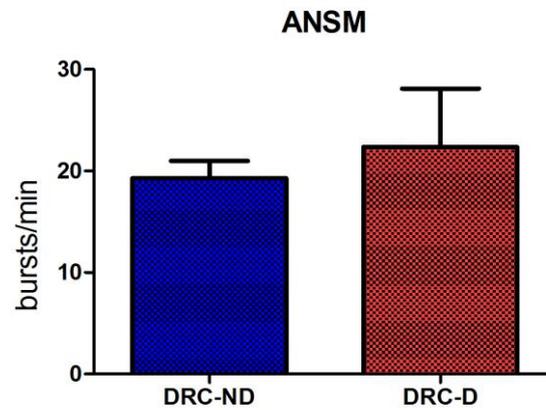


Figura 18 – Atividade nervosa simpática muscular do nervo fibular no grupo doente renal crônico em fase não dialítica e no grupo doente renal crônico em fase dialítica. DRC-ND: Doença renal crônica não dialítica; DRC-D: Doença renal crônica dialítica.

4.2.7 Capacidade funcional

Os dados obtidos no teste cardiopulmonar estão demonstrados na tabela 12.

Tabela 12 – Variáveis obtidas no teste cardiopulmonar nos pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

Variáveis	DRC-ND	DRC-D	P
Repouso			
FC (bpm)	62,00 (55,00 – 107,00)	80,00 (61,00 – 104,00)	0,1430
PAS (mmHg)	125,0 (110,00 – 160,00)	117,5 (105,0 – 180,00)	0,3479
PAD (mmHg)	89,17 ± 8,01	81,60 ± 13,83	0,2450
Limiar anaeróbio			
VO ₂ (ml/kg/min)	22,70 (15,70 – 25,30)	17,40 (13,00 – 31,60)	0,1932
% do VO ₂ pico	66,86 ± 13,58	70,40 ± 8,77	0,5215
Pico do esforço			
FC (bpm)	145,30 ± 22,98	144,40 ± 25,05	0,9419
PAS (mmHg)	178,60 ± 22,12	1930,0 ± 19,61	0,1767
PAD (mmHg)	90,71 ± 7,32	82,00 ± 12,74	0,1255
VO ₂ (L/min)	2,303 ± 0,641	1,841 ± 0,486	0,1104
VO ₂ (ml/kg/min)	32,69 ± 8,43	26,58 ± 6,53	0,1126
% do VO ₂ predito (%)	97,42 ± 14,39	75,67 ± 14,39	0,0084
VCO ₂ (L/min)	2,669 ± 0,644	2,139 ± 0,611	0,1154
VE (L/min)	79,87 ± 16,72	69,21 ± 20,02	0,2509
PetCO ₂ (mmHg)	37,30 ± 5,805	35,41 ± 4,562	0,4772
RER	1,16 (1,13 – 1,31)	1,21 (1,13 – 1,27)	0,4567
Pulso O ₂ (ml/bpm)	15,34 ± 5,36	12,78 ± 2,75	0,2136
Slope V _E /VCO ₂	30,21 ± 4,32	32,80 ± 5,45	0,3222

Variáveis expressas como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: concentração de dióxido de carbono; PetCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; VE: ventilação pulmonar; RER: razão de troca respiratória; O₂: oxigênio.

No repouso, não houve diferenças significativas entre os grupos para as variáveis frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica.

O consumo de oxigênio no limiar anaeróbio não foi diferente entre os grupos DRC-ND e DRC-D. Entretanto, no pico do exercício, embora o VO_2 relativo não tenha sido diferente entre os grupos, a porcentagem do VO_2 predito para a idade foi menor no grupo DRC-D quando comparados ao DRC-ND. Ainda, no pico do exercício não houve diferenças entre a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica entre os grupos.

4.2.8 Função endotelial

A função endotelial, mensurada por meio da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial não foi diferente entre os grupos DRC-ND e DRC-D (DRC-ND: $4,02 \pm 5,21$ vs. $6,44 \pm 3,06$ %, $p = 0,2466$). Da mesma forma a vasodilatação independente do endotélio foi semelhante entre os grupos (DRC-ND: $18,7 \pm 7,89$ vs. C: $12,67 \pm 65,94$ %, $p = 0,0733$).

4.2.9 Rigidez Arterial –Velocidade de onda de pulso (VOP)

A rigidez arterial avaliada por meio da VOP foi semelhante entre os grupos DRC-ND e DRC-D (DRC-ND: $7,57$ ($6,15 - 11,33$), DRC-D: $8,8$ ($7,05 - 12,20$) m/s, $p = 0,1194$). De acordo com o último consenso, que considera como valor de corte de 10m/s para a VOP⁹⁴, cinco pacientes (27,7%) do grupo DRC-D apresentam rigidez arterial e dois (16,6%) do grupo DRC-ND.

4.2.10 Composição Corporal

A Tabela 13 apresenta os dados da composição corporal dos grupos DRC-ND e DRC-D. A altura, o peso e o IMC não foram diferentes entre os grupos, bem como os demais parâmetros avaliados, exceto a resistência.

Tabela 13 - Dados de composição corporal obtidos por meio de bioimpedância em pacientes renais crônicos dialíticos (grupo DRC-D) e não dialíticos (DRC-ND)

	DRC - ND	DRC - D	p
Altura (cm)	163,6 ± 8,9	167,5 ± 7,5	0,2165
Peso (kg)	71,3 ± 9,3	67,8 ± 9,7	0,3485
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 3,1	24,2 ± 3,8	0,0827
Ângulo de Fase (°)	6,49 ± 0,86	6,47 ± 1,08	0,9645
Capacitância (pF)	678,3 ± 114,7	602,9 ± 139,8	0,0714
Resistencia (ohms)	532,7 ± 62,6	618,4 ± 108,5	0,0343
Reatância (ohms)	60,7 ± 11,1	72,7 ± 20,2	0,0986
MCC (kg)	23,92 ± 3,76	22,36 ± 3,98	0,2154
MCC (%)	33,49 ± 5,14	33,20 ± 5,04	0,8885
ME (kg)	26,92 ± 4,21	24,71 ± 4,80	0,2480
ME (%)	37,47 ± 3,25	37,68 ± 7,07	0,9324
MM (kg)	50,84 ± 7,35	46,93 ± 7,94	0,2266
MM (%)	70,96 ± 7,43	69,48 ± 9,39	0,6799
MG (kg)	21,10 ± 6,75	20,99 ± 7,72	0,9720
MG (%)	29,04 ± 7,43	30,51 ± 9,38	0,6812
ME/MCC	1,13 ± 0,13	1,11 ± 0,16	0,7331
AI (L)	20,02 ± 3,50	18,99 ± 3,43	0,4660

continua

continuação

AI (%)	54,38 ± 5,13	54,96 ± 4,30	0,7601
AE (L)	16,74 ± 2,83	15,63 ± 3,24	0,3795
AE (%)	45,62 ± 5,13	45,04 ± 4,30	0,7601
ACT (L)	36,76 ± 5,11	34,61 ± 5,78	0,3455
ACT/MM	72,40 ± 0,93	72,83 ± 0,93	0,6720
ACT/PT	51,32 ± 5,03	51,45 ± 7,77	0,9630

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão. DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; IMC: índice de massa corporal; MMC: massa celular corporal; ME: massa extracelular; MM: massa magra; MG: massa gorda; PT: peso total; AI: água intracelular; AE: água extracelular; ACT: água corporal total

4.2.11 Estudos de associação

Para verificar a relação entre fatores independentes e a variação média da P_Imax utilizou-se modelos de regressão linear simples quando as variáveis respeitavam o critério de normalidade (Tabela 14). Os resultados indicam que a variação pontual da porcentagem de água extracelular, um índice que representa a relação entre os níveis de água extracelular e os níveis de água corporal total, implica em uma diminuição média de 2,90 cmH₂O na P_Imax, sendo que esta associação apresentou maior valor de correlação de Pearson (rho -0,72) dentre as associações avaliadas. Além disso, foi possível identificar que o acréscimo pontual na concentração de albumina reflete um aumento médio de aproximadamente 40 cmH₂O na P_Imax.

Observou-se ainda uma diferença significativa de acordo com o sexo, sendo que o sexo masculino apresenta maiores valores médios de P_Imax. Contudo, não foi

observada uma diferença significativa na P_{Imax} entre os grupos DRC-D e DRC-ND (Tabela 14).

Tabela 14 - Modelo de regressão linear simples proposto para avaliar fatores associados à P_{Imax}

Variável	Coefficiente	P	R ² -Ajust	R
PAS (mmHg)	0,18	0,55	0,02	0,16
AE (%)	-2,90	0,02	0,32	-0,72
Hemoglobina (g/dL)	5,26	0,20	0,11	0,34
Albumina (g/L)	40,48	0,04	0,37	0,60
Cálcio iônico (mg/dL)	-46,06	0,06	0,54	-0,73
Fósforo (mg/gL)	-5,77	0,31	0,07	-0,27
Sexo*				
Feminino	Ref			
Masculino	23,68	0,04	0,24	0,46
Grupo*				
DRC-D	Ref			
DRC-ND	16,69	0,16	0,12	0,14

*Análise de correlação de Spearman; PAS: pressão arterial sistólica; AE (%): porcentagem de água extracelular; DRC-D: doença renal crônica em fase dialítica; DRC-ND: doença renal crônica em fase não-dialítica; Ref: referência.

Os valores de PTH não apresentaram normalidade e, portanto, foram avaliados quanto a associação com a P_{Imax} por meio de correlação de Spearman. Observou-se que para os pacientes com DRC houve uma correlação negativa entre o PTH absoluto e a porcentagem da P_{Imax} ($r = -0,65$; $p = 0,009$).

A Tabela 15 apresenta os coeficientes de regressão linear simples indicando a relação entre a P_Imax e desfechos de interesse que respeitavam os critérios de normalidade, entre estes foram incluídos desfechos autonômicos e a capacidade funcional.

Em relação ao desfecho da capacidade funcional, uma melhora na força da musculatura inspiratória reflete em maior pico de consumo de oxigênio (VO₂ pico relativo), sendo este incremento médio da ordem de 0,32 ml.kg⁻¹.min⁻¹ para amostra avaliada (Tabela 15).

Dentre os desfechos autonômicos para presente amostra foi possível observar que a P_Imax influencia de maneira positiva a eficiência do barorreflexo (BEI), no entanto esta relação não apresentou poder estatístico, assim como os outros desfechos autonômicos utilizados no modelo (Tabela 15).

Tabela 15 - Modelo de regressão linear simples proposto para indicar a relação da P_Imax frente a diferentes variáveis de desfecho

Variável de Desfecho	Coefficiente da P_Imax	P	R²	R
SDNN (ms)	0,05	0,69	0,01	0,10
LF (nu)	-0,04	0,77	0,01	0,08
HF (nu)	0,04	0,77	0,01	0,08
All BEI	0,040	0,14	0,16	0,40
VO ₂ pico (ml/Kg/min)	0,32	<0,01	0,81	0,90

All BEI: Índice total de eficiência barorreflexa; Up Gain: Ganho barorreflexo em subida; Down Gain: Ganho barorreflexo em descida; All Gain: Ganho total. VO₂: consumo de oxigênio.

Os valores de absolutos do componente de alta frequência da VFC não apresentaram normalidade e, portanto, foram avaliados quanto a associação com a P_Imax por meio de correlação de Spearman. Observou-se que para os pacientes com DRC houve

uma correlação positiva entre o HF absoluto e a PImax ($r = 0,53$; $p = 0,050$), bem como entre o HF absoluto e a porcentagem da PImax prevista ($r = 0,69$; $p = 0,006$).

Por meio da Tabela 16 é possível observar coeficientes de regressão linear simples indicando a relação entre a SBR, representada pelo ganho total e desfechos de interesse que respeitavam os critérios de normalidade, entre estes foram incluídos desfechos autonômicos, níveis séricos de albumina, PImax e capacidade funcional.

Dentre todos os desfechos investigados, observou-se que, para amostra do estudo, a sensibilidade do barorreflexo, representada pelo ganho total, influencia de modo significativo o SDNN, o componente LF da VCF em porcentagem e a concentração de albumina sérica, sendo que estas associações mostraram-se de ordem inversamente proporcional quando o desfecho de interesse foi o componente LF, indicando que o aumento de um ponto no ganho do barorreflexo refletia em uma diminuição média de 1,19 no LF, e associação direta para os outros desfechos citados (Tabela 16).

Tabela 16 - Modelo de regressão linear simples proposto para indicar a relação da sensibilidade barorreflexa frente a diferentes variáveis de desfecho

Variável de Desfecho	Coef do <i>All gain</i>	P	R ²	R
SDNN	1,55	<0,001	0,48	0,69
LF (%)	-1,19	0,039	0,21	0,45
LF (nu)	-0,32	0,675	0,01	0,09
HF (nu)	0,32	0,675	0,01	0,09
Albumina (g/L)	0,05	0,012	0,33	0,58
PImax (cmH ₂ O)	1,14	0,439	0,04	0,20
VO ₂ pico (ml/Kg/min)	0,85	0,101	0,18	0,42

Coef: coeficiente; SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R normais; HF: componente de alta frequência; LF: componente baixa frequência; VO₂: consumo de oxigênio; nu: normalizado.

Os valores de variância (*power total*) e HF e LF absolutos da VFC no domínio da frequência não apresentaram normalidade e, portanto, foram avaliados quanto a associação com a SBR por meio de correlação de Spearman, bem como com os valores de variância e LF da PAS. Observou-se uma correlação positiva entre o ganho total e o *power total* ($r = 0,73$; $p = 0,000$), bem como entre os valores absolutos de HF ($r = 0,76$; $p = 0,000$). Ainda, o ganho total se associou de forma negativa com o LF absoluto ($r = -0,62$; $p = 0,001$). A SBR também se associou de forma negativa com a variância da PAS ($r = -0,554$; $p = 0,032$), mas não com o LF da PAS ($r = -0,407$; $p = 0,132$).

5.0 DISCUSSÃO

Nossos principais achados apontam para que pacientes com DRC apresentam redução da força da musculatura respiratória, sendo que a P_{Imax} está mais comprometida do que a P_{E_{max}} nestes pacientes, e que, mesmo os pacientes na fase não dialítica já apresentam prejuízo da força muscular respiratória. Ademais, a força muscular inspiratória se associou com os níveis séricos de albumina, com a porcentagem de água extracelular e com o consumo máximo de oxigênio dos indivíduos com DRC. É de nosso conhecimento que, pela primeira vez na literatura é demonstrada a associação entre o consumo máximo de oxigênio, considerado a medida padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional cardiorrespiratória, e a força muscular inspiratória nessa população.

Quanto a função autonômica, observamos que os pacientes com DRC apresentaram diminuição da variabilidade de frequência cardíaca, aumento do balanço simpátovagal, prejuízo tanto da ativação quanto da sensibilidade barorreflexa, bem como, aumento da atividade simpática periférica. Para a maioria dos índices de variabilidade da frequência cardíaca os pacientes com DRC em hemodiálise apresentaram maior comprometimento do que os doentes renais em fase não dialítica. Contudo, o balanço simpátovagal não foi significativamente diferente entre os grupos DRC-D e DRC-ND, embora apresentasse maiores valores médios no grupo em fase dialítica, fato também observado para a atividade simpática periférica. A ativação do barorreflexo foi similar entre os grupos renais em fase dialítica e em fase não dialítica, porém a sensibilidade barorreflexa estava diminuída no grupo dialítico quando comparado ao não dialítico.

Além disso, os pacientes com DRC apresentaram menor consumo de oxigênio relativo que os indivíduos saudáveis, e, embora os doentes renais crônicos em

hemodiálise tenham apresentado menores valores médios para essa variável que os doentes renais crônicos não dialíticos, não foi observada diferença estatisticamente significativa.

Em relação as alterações vasculares, o grupo DRC apresentou redução da vasodilatação dependente do endotélio e aumento da rigidez arterial quando comparado ao grupo controle. Quando estas variáveis foram comparadas entre os indivíduos com DRC em fase dialítica e em fase não dialítica não foi observada diferença significativa entre os grupos.

Por fim, embora os indivíduos com DRC tenham apresentado IMC semelhante aos indivíduos saudáveis, foram verificadas várias alterações na composição corporal do grupo DRC quando comparado ao grupo controle, dentre as quais: menor massa corporal celular, menor massa magra, maior massa gorda, menor água intracelular, e maior porcentagem de água extracelular. Já, entre os grupos com DRC não houve diferença nas variáveis da composição corporal, independente da fase da doença.

Os principais resultados estão sumarizados na Figura 19.

Dados Hemodinâmicos	DRC vs. C FC PAS	DRC-D vs. DRC-ND FC
FC (bpm)	↔	↔
PAS (mmHg)	↑	↔
PAD (mmHg)	↑	↔
Força muscular respiratória		
PI _{max} (cmH ₂ O)	↓	↔
PE _{max} (cmH ₂ O)	↓	↔
Variabilidade da FC e da PAS		
SDNN (ms)	↓	↓
RMSSD (ms)	↓	↓
Variância (ms ²)	↓	↓
LF absoluto (ms)	↓	↓
HF absoluto (ms)	↓	↓
LF (nu)	↑	↔
HF (nu)	↓	↔
LF/HF	↑	↔
VAR PAS (mmHg ²)	↑	↔
LF PAS (mmHg ²)	↔	↔
Barorreflexo espontâneo		
All BEI	↓	↔
All Gain (ms/mmHg)	↓	↓
Atividade simpática periférica		
ANSM	↑	↔
Capacidade funcional		
Pico do esforço		
FC (bpm)	↓	↔
PAS (mmHg)	↔	↔
PAD (mmHg)	↑	↔
VO ₂ (ml/kg/min)	↑	↔
% VO ₂ predito (%)	↓	↓
Alterações vasculares		
VMF	↓	↔
VOP	↑	↔
Composição corporal		
MM (kg)	↓	↔
MM (%)	↓	↔
MG (kg)	↑	↔
MG (%)	↑	↔
ME/MCC	↑	↔
AI (L)	↓	↔
AI (%)	↓	↔
AE (L)	↔	↔
AE (%)	↑	↔

Figura 19 – Sumário dos principais resultados. Resultados tendo o grupo controle como referência para a comparação DRC vs. C e o grupo com DRC em fase não dialítica para comparação entre DRC-D vs. DRC-ND.

5.1 Dados hemodinâmicos (PA e FC)

Na amostra estudada, a pressão arterial foi maior nos indivíduos com DRC quando comparados aos controles, mesmo estes pacientes fazendo uso de medicação anti-hipertensiva, sendo que mais da metade (58,3%) dos pacientes utilizava duas ou mais classes de anti-hipertensivos. Porém, quando comparados os indivíduos em diálise com os indivíduos em fase não dialítica os valores de pressão arterial sistólica e diastólica não foram diferentes entre os grupos.

Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a principal causa de DRC em nosso estudo foi a hipertensão arterial, bem como, pelo fato de que sabidamente os pacientes com DRC apresentam sobrecarga e redistribuição de volume, que já é evidenciada nas fases não dialíticas da doença e não é totalmente revertida pelo tratamento hemodialítico⁹⁵⁻⁹⁷. De fato, os pacientes com DRC apresentaram maiores valores médios de água extracelular (embora sem significância estatística) e maior percentual de água extracelular ($p < 0,01$), avaliado por meio de bioimpedância, do que os indivíduos saudáveis, sendo que não foi observado diferença entre o grupo DRC dialítico e o não dialítico para estes parâmetros. Ainda, nos pacientes com DRC a quantidade de água extracelular se correlacionou com a PAS (Apêndice II - dados adicionais: Tabela 17).

Quanto a FC de repouso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos DRC e controle, a despeito da utilização de betabloqueadores no grupo DRC, bem como, não houve diferença entre os grupos DRC-D e DRC-ND. Nesse sentido, a

menor modulação vagal cardíaca apresentada pelos pacientes com DRC poderia estar influenciando na sustentação da FC de repouso.

5.2 Força muscular respiratória

Sabe-se que a doença renal crônica cursa com várias alterações metabólicas, que associadas à inatividade física, frequentemente observada nessa população, acarretam em disfunção da musculatura esquelética⁹⁸⁻¹⁰⁰. Embora os músculos respiratórios, como o diafragma e os intercostais, sejam classificados como músculos esqueléticos, e, portanto, possam apresentar diminuição de força e de resistência, pouco se sabe sobre as alterações da musculatura respiratória nessa doença.

Em nosso estudo, observamos que pacientes com DRC apresentaram diminuição tanto da força da musculatura inspiratória quanto da expiratória. Contudo, a P_Imax parece estar mais comprometida do que a P_Emax, uma vez que o grupo DRC apresentou em média 77,6% da P_Imax prevista e 90,4% da P_Emax prevista. Semelhantemente, a presença de fraqueza da musculatura inspiratória foi mais prevalente (26,6%) do que a da musculatura expiratória (6,6%). Ademais, a P_Imax e a P_Emax não foram diferentes entre os doentes renais crônicos em fase dialítica (estágio 5) e os doentes renais crônicos em fase não dialítica (estágios 3 e 4).

Os poucos estudos existentes investigando a força da musculatura respiratória nos pacientes com DRC apresentam resultados controversos, pequeno tamanho amostral e analisaram essa variável somente em pacientes com DRC em fase dialítica^{72-74, 101-103}.

Estudo pioneiro realizado por Bark et al.⁷³ demonstrou que doentes renais que realizam tratamento hemodialítico apresentam redução tanto da força quanto da resistência da musculatura respiratória, sendo que as pressões respiratórias máximas apresentaram uma associação positiva com a capacidade ventilatória.

De forma similar aos nossos resultados, no estudo de Karacan et al.⁷⁴ tanto a P_Imax quanto a P_Emax dos indivíduos com DRC em fase dialítica estavam comprometidas, e segundo os autores, as complicações da insuficiência renal poderiam ser a principal explicação para a fraqueza global da musculatura respiratória destes pacientes.

No estudo de Kovelis et al.¹⁰¹ as pressões respiratórias foram apresentadas em porcentagem do previsto, sendo que a mediana e o intervalo interquartil para P_Imax foi de 90 (65-113%), enquanto que para a P_Emax foi 95 (68-110%). Além disso, os pesquisadores observaram associação negativa entre a força muscular respiratória e o tempo de tratamento por hemodiálise.

Já em estudo de Dipp et al.⁷² com pacientes com DRC em hemodiálise, somente a pressão expiratória máxima estava abaixo do previsto. Além disso, esses pacientes apresentavam redução da capacidade funcional avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos e a força muscular expiratória se correlacionou com a capacidade funcional nessa população.

Alguns estudos avaliaram os níveis de pressão respiratória máxima antes e após hemodiálise^{101,102}. Nesse sentido, no estudo de Kovelis et al.¹⁰¹ a P_Imax e a P_Emax não apresentaram alterações significantes quando comparados os valores obtidos antes e após a primeira sessão de hemodiálise semanal. No estudo de Tavana et al.¹⁰² os valores médios de P_Imax e P_Emax foram de 43,07 e 61 cmH₂O, respectivamente, no período pré-dialise e apenas a P_Emax apresentou um aumento significativo após a hemodiálise apresentando um valor médio pós-dialise de 97,77 cmH₂O.

A redução da P_Imax observada nos indivíduos com DRC pode estar associada com a redução da capacidade ventilatória apresentada por estes pacientes¹⁰⁴, que em conjunto com as complicações respiratórias observadas na doença renal crônica, como

edema pulmonar, pleurite fibrinosa e calcificação pulmonar ¹⁰⁵ podem predispor à alterações na função pulmonar.

A medida da P_{Imax}, utilizada em nosso estudo, reflete a força muscular do diafragma e dos intercostais externos e paraesternais ¹⁰⁶. Tarasuik, Hemer e Bark ¹⁰⁷ avaliariam as alterações nas propriedades mecânicas do músculo diafragma de ratos submetidos a uremia crônica utilizando um modelo de nefrectomia. Os resultados do estudo demonstraram uma redução entre a relação força-frequência, que foi mais importante no grupo com uremia mais grave, e um aumento da fadigabilidade do diafragma.

Embora a etiologia da fraqueza muscular na doença renal crônica esteja associada à uremia e ao acúmulo de outras toxinas ¹⁰², a uremia *per se* não explica totalmente as alterações musculares encontradas na DRC. De fato, estudos demonstraram que mesmo após o transplante renal os pacientes apresentam um decréscimo na força muscular respiratória em comparação aos valores previstos, apesar da resolução da uremia ^{74, 103, 108}. Apesar disso, a maioria dos estudos sobre a disfunção muscular na DRC envolvem somente pacientes com DRC em diálise ⁶⁶. Contudo, deve-se lembrar que a etiologia dessas alterações é multifatorial e os mecanismos através dos quais a DRC pode causar alterações deletérias no músculo esquelético são multifacetados e complexos ⁶⁷.

Nesse sentido, nossos achados demonstram que os doentes renais crônicos em fase não dialítica, que como esperado apresentaram valores de ureia e creatinina menores do que os renais crônicos em hemodiálise, não apresentaram diferença significativa na força muscular respiratória quando comparados aos pacientes em hemodiálise.

Moon et al. ⁶⁶ verificaram que a prevalência de sarcopenia em idosos Koreanos é alta mesmo em pacientes com redução moderada da função renal. Ainda, nesse estudo

os estágios da DRC foram associados com aumento da prevalência de sarcopenia somente no sexo masculino.

Utilizando modelo de regressão linear, observamos que a albumina apresentou uma associação positiva com a força da musculatura inspiratória em nossa amostra, sendo que, para o aumento de 1 g/L na albumina haveria um ganho médio de 40,48 cmH₂O na P_Imax ($r^2 = 0,37$; $p = 0,04$).

Estudo realizado por Cheema et al.¹⁰⁹ avaliou a área de secção transversa dos músculos da coxa por meio de tomografia computadorizada; os autores observaram que a hipoalbuminemia e baixos valores de IMC se associaram significativamente e independentemente com a área de secção transversa dos músculos da coxa. Porém, pela primeira vez é demonstrada a associação positiva entre os níveis séricos de albumina e a força muscular inspiratória em pacientes com DRC.

Essa associação é de suma relevância clínica uma vez que a hipoalbuminemia é um reconhecido marcador de sarcopenia na DRC¹¹⁰ que é caracterizada por declínio na massa, força e função muscular. A hipoalbuminemia também está associada com uma síndrome complexa de desnutrição, inflamação e aterosclerose^{111, 112}, bem como é um importante preditor de mortalidade tanto para adultos quanto para crianças com DRC em fase dialítica^{111, 113}.

De fato, em estudo de Kato et al.¹¹⁴ a albumina foi melhor preditor de mortalidade total em pacientes em hemodiálise do que os níveis de séricos de proteína C reativa e a espessura íntima-média carotídea. De forma semelhante, baixos níveis de albumina foi considerado preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas também em pacientes com DRC não dialítica^{115, 116}.

Além disso, o percentual de água extracelular se associou negativamente com os valores de P_Imax nos pacientes com DRC. Hsiao et al.¹¹⁷ investigaram a relação entre a

sarcopenia e DRC e observaram que pacientes com maiores razões de água extracelular por água total apresentaram menor força de preensão manual e em análise multivariada esse índice se associou positivamente com a diminuição da força de preensão.

É possível que esta associação com o percentual de água extracelular esteja relacionada com a albumina, que como mencionado anteriormente, se associou positivamente com a P_{Imax}. Como discutido previamente, a hipoalbuminemia é um marcador expressivo de inflamação-desnutrição na DRC. Além disso, a albumina exerce um papel importante na manutenção da pressão osmótica coloidal, necessária para a distribuição correta dos líquidos corporais entre o compartimento intra e o extracelular. Nesse sentido, Vicente-Martinez et al.¹¹⁸ observaram uma correlação entre inflamação-desnutrição e sobrecarga hídrica na DRC. De fato, em estudo realizado por Cigarran et al.¹¹⁹ houve uma correlação negativa entre os níveis séricos de albumina e água extracelular mensurada por meio de bioimpedância em pacientes em diálise.

Os níveis de PTH no nosso estudo se associaram de forma negativa com a força muscular inspiratória, em relação a porcentagem prevista. Nesse sentido, estudos sugerem que o hiperparatireoidismo pode ser um dos mecanismos associados a sarcopenia na DRC^{68, 120, 121}.

5.3 Função autonômica

A variabilidade da FC é um método utilizado para avaliar a disfunção autonômica¹²² e estudos tem demonstrado que a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca é um preditor de eventos cardiovascular e mortalidade em várias patologias^{20, 123, 124}, inclusive na DRC^{23, 24, 125}.

Nossos resultados evidenciam que os indivíduos com DRC apresentaram diminuição da VFC, tanto nos índices do domínio do tempo, como no domínio da frequência. Além disso, os indivíduos com DRC apresentaram uma redução da modulação vagal cardíaca e aumento da modulação simpática, o que resultou em um aumento do balanço simpatovagal.

Quando comparamos os doentes renais crônicos em fase dialítica com os doentes renais crônicos em fase não dialítica, observamos que os pacientes em hemodiálise apresentam um prejuízo adicional no SDNN e no RMSSD e também no *power total*. Contudo, o balanço simpatovagal não foi diferente entre os grupos, evidenciando que mesmo nos estágios menos graves da DRC já são encontradas alterações na modulação autonômica cardíaca, caracterizada por prejuízo vagal e aumento da modulação simpática.

Drawz et al.²³ verificaram que o RMSSD, um índice de modulação vagal cardíaca no domínio do tempo, se associou com maior risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC. Em indivíduos com DRC em hemodiálise o valor do SDNN menor do que 75ms foi um forte preditor de mortalidade²⁴.

Quanto aos índices de VFC no domínio tempo, pacientes com DRC em HD apresentaram diminuição do *power total* e dos valores absolutos dos componentes de alta e baixa frequência²⁵. Em pacientes com DRC em fase pré-dialítica a diminuição da VFC se associou com níveis elevados de fósforo e proteína C reativa e com a taxa de filtração glomerular, sendo que o componente de baixa frequência, o balanço simpatovagal e o *power total* foram preditores de eventos cardiovasculares nessa população²⁶.

Em nosso estudo, somente o componente de alta frequência da VFC, representativo da modulação vagal, se associou com a força muscular inspiratória. Os pacientes com DRC apresentaram diminuição da modulação vagal e já foi demonstrado

que o vago exerce um papel na modulação da inflamação. Dados da literatura indicam que o aumento da modulação ou da atividade do vago pode ter um efeito anti-inflamatório¹²⁶⁻¹²⁹. Embora, não tenhamos avaliado marcadores inflamatórios no presente estudo, pode-se especular que a redução da P_Imax nos pacientes com DRC seja mediada pela inflamação, que é frequentemente observada nessa população¹³⁰, e tem uma interrelação mecânica com o estresse oxidativo.

Bowen et al.¹³¹, avaliando a disfunção muscular diafragmática em um modelo de infarto do miocárdio, verificaram que a disfunção desse músculo foi associada com modificações oxidativas e, sugeriam que um potencial mecanismo para o aumento dos oxidantes no diafragma poderia ser o aumento de citocinas inflamatórias circulantes. Esse estado inflamatório levaria a um aumento da produção de oxidantes no diafragma o que poderia levar a carbonilação de proteínas, resultando assim, em fraqueza muscular.

Nesse sentido, pacientes com DRC apresentam aumento do estresse oxidativo, que recentemente foi associado com a VFC em pacientes com DRC¹³². De acordo com Stenvinkel et al.¹³³, pacientes com DRC, apresentam altos níveis circulantes de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo a inflamação uma causa importante de perda de massa muscular nessa população.

Ainda, o barorreflexo espontâneo estava prejudicado nos pacientes com DRC, sendo que esses pacientes apresentaram uma redução tanto da eficiência, quanto da SBR. Em relação a eficiência do barorreflexo, pode-se observar que a eficiência do barorreflexo estava igualmente diminuída nos doentes renais crônicos, independente do estágio da doença. Entretanto, os pacientes com DRC em fase dialítica apresentaram uma menor SBR do que aqueles em fase não dialítica.

Corroborando com nossos achados, Bavanandan et al.⁴⁶ observaram uma redução da SBR em pacientes com DRC em fase não dialítica, sendo que essa redução estava associada com a redução da TFG e com a hipertensão.

O barorreflexo é importante no controle da pressão arterial a curto prazo por meio da modulação que exerce sobre o sistema nervoso autônomo, tanto para o coração quanto para os vasos. Dessa forma, o prejuízo do barorreflexo pode estar relacionado à flutuações nos níveis pressóricos¹³⁴, que podem inclusive, ser mais importantes que os valores de pressão arterial em si, como mecanismo de lesão de órgãos alvos^{135, 136}. De fato, em nosso estudo observamos uma associação negativa entre a SBR e a variabilidade da PAS, sendo que a variabilidade da PAS foi maior no grupo com DRC em comparação com o controle e não houve diferença significativa entre os grupos DRC-D e DRC-ND.

Ainda, a SBR nos pacientes com DRC associou-se positivamente com o SDNN, com os níveis séricos de albumina, com o *power total* e com o componente de alta frequência (valores absolutos) da VFC e negativamente com o componente LF (valores absolutos) da VFC.

A atividade nervosa simpática muscular estava aumentada nos pacientes com DRC e não houve diferença significativa entre os doentes renais crônicos em relação a gravidade da DRC.

De acordo com nossos achados, Klein et al.³⁴ observaram aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes hipertensos com DRC em fase não dialítica (estágios 2-4), que se correlacionou com a atividade plasmática da renina. Dessa forma, os autores sugerem que a lesão do parênquima renal ativaria tanto o sistema renina-angiotensina quanto o sistema nervoso simpático, e a lesão do parênquima renal, levando à diminuição da perfusão, seria mais importante para essa ativação do que o decréscimo

da função renal, já que não foi observada correlação entre a ANSM e a gravidade da insuficiência renal.

Essa hipótese é corroborada por trabalho do mesmo grupo, que demonstrou que pacientes hipertensos com DRC apresentavam aumento da ANSM mesmo antes de ocorrer diminuição da TFG¹³⁷. Em nosso estudo verificamos uma associação positiva entre a pressão arterial sistólica e diastólica com a ANSM (dados adicionais - tabela 17)

5.4 Capacidade funcional

Os pacientes com DRC apresentaram um menor consumo de oxigênio relativo no pico do esforço quando comparados aos controles, bem como menor porcentagem do previsto para o consumo máximo de oxigênio. A FC no pico do esforço foi menor no grupo DRC, mas isso se deve ao fato de que uma grande parte dos pacientes faziam uso de betabloqueador e não ao teste não ter sido máximo, uma vez que a mediana da razão de troca respiratória no grupo DRC foi de 1,24 (variando de 1,10 a 1,27). Os demais parâmetros avaliados no teste de esforço não estavam alterados no grupo DRC quando comparados ao grupo controle. Embora os valores médios do consumo de oxigênio relativo não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos DRC-D e DRC-ND, os indivíduos com DRC em fase dialítica apresentaram uma menor porcentagem do consumo máximo de oxigênio previsto.

O consumo máximo de oxigênio é considerado a medida padrão ouro para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória e um reconhecido fator de morbimortalidade em várias patologias, inclusive na DRC^{78, 138, 139}.

Painter et al.⁷⁷ observaram que pacientes com DRC em fase dialítica apresentavam um valor médio de consumo máximo de oxigênio equivalente a 64% da média de indivíduos saudáveis, sedentários e da mesma faixa etária. Ainda, Painter et al.¹³⁸

em estudo de revisão sobre a capacidade de física de doentes renais crônicos em hemodiálise relatam que o consumo de oxigênio nestes indivíduos é marcadamente reduzido, sendo que os valores médios variam de 60 a 70% do previsto de acordo com a idade e o sexo, atingindo valores entre 17,07 a 28,6 ml/kg/min. Nossos achados vão de encontro ao observado na literatura, já que os pacientes com DRC em fase dialítica apresentaram em média 26,58 mL/kg/min de VO_2 , o que representou 75% do consumo máximo de oxigênio previsto.

Em nosso estudo verificamos por meio de regressão linear uma importante associação positiva entre a $P_{I\max}$ e o $VO_2 \max$ em pacientes com DRC, sendo que para um incremento de 1 cmH₂O na $P_{I\max}$ há um incremento médio de 0,32 ml.kg⁻¹.min⁻¹ no consumo de oxigênio relativo para amostra avaliada ($r^2 = 0,81$; $p < 0,01$). É de nosso conhecimento que essa associação entre a força muscular inspiratória e a capacidade funcional cardiorrespiratória em pacientes com DRC esteja sendo demonstrada pela primeira vez.

De acordo com Moore et al.⁹⁹, os pacientes com DRC em diálise apresentam de forma mais proeminente uma alteração na extração do oxigênio, o que pode ser influenciado mais pela miopatia urêmica, do que por alterações na oferta de oxigênio, levando a uma alteração na capacidade de perfusão/difusão de oxigênio. Semelhantemente, Marrades et al.¹⁴⁰ observaram que em pacientes com DRC em fase dialítica, mesmo após a correção dos níveis de hemoglobina por meio de terapia com eritropoietina, os níveis de condutância de oxigênio do capilar muscular às mitocôndrias permanece consideravelmente abaixo do normal.

Nesse sentido, Cheema e Singh¹⁴¹ relatam que devido ao consumo de oxigênio estar limitado em pacientes com DRC a nível periférico, o exercício aeróbio sozinho pode não ser suficiente para causar incrementos consideráveis no consumo de oxigênio

máximo nessa população. De fato, em estudo do nosso grupo (Scapini et al. dados ainda não publicados) observamos por meio de uma metanálise do tipo network a superioridade do exercício combinado (aeróbico + resistido) em melhorar a capacidade funcional cardiorrespiratória em pacientes com DRC em hemodiálise.

5.5 Alterações vasculares

Os pacientes com DRC em dialise apresentaram uma redução da VMF em comparação com os indivíduos do grupo controle, enquanto que a VIE não foi diferente entre os grupos. Quando comparados os pacientes com DRC em diferentes estágios da doença não houve diferença entre os grupos tanto para a VMF quanto para a VIE.

Sendo assim, como a resposta à nitroglicerina (vasodilatador de ação direta sobre o músculo) não foi comprometida, é possível afirmar que a alteração verificada na VMF é devida a redução de liberação de NO pelo endotélio, e não devido a disfunção do músculo liso arterial.

De acordo com Ghiadoni et al.¹⁴² a redução da VMF observada em pacientes com DRC pode ocorrer devido à combinação de redução da síntese do NO, bem como, aumento da destruição do NO.

A VOP foi maior nos pacientes com DRC quando comparado aos controles, porém não houve diferença entre os grupos DRC-D e DRC-ND.

Vários fatores estão associados com o aumento da rigidez arterial na população em geral, dentre eles podemos citar o envelhecimento, a pressão arterial e a aterosclerose. Em pacientes com DRC o hiperparatireoidismo¹⁴³ também tem se mostrado como um fator importante no desenvolvimento de rigidez arterial. Em pacientes com DRC sem doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes mellitus, a rigidez arterial aumenta à medida que a função renal diminui. No entanto, a função renal não é um preditor

independente de rigidez arterial ou disfunção endotelial neste grupo de pacientes. Entre os fatores de risco cardiovasculares convencionais, a pressão arterial é o principal determinante da rigidez arterial e da disfunção endotelial nestes pacientes ⁵⁹. Vale ressaltar que em nosso estudo os pacientes com DRC apresentaram maiores níveis pressóricos do que os indivíduos saudáveis. Estudos observacionais prospectivos têm demonstrado que a rigidez arterial é um forte preditor independente de DCV também em pacientes com DRC ^{58, 144}. Em nosso estudo a VOP se associou de forma positiva com a ANSM e o balanço simpátovagal (dados adicionais – Tabela 17)

5.6 Composição corporal

Por fim, embora os indivíduos com DRC tenham apresentado IMC semelhante aos indivíduos saudáveis, foram verificadas várias alterações na composição corporal do grupo DRC quando comparado ao grupo controle, dentre as quais: menor massa corporal celular, menor massa magra, maior massa gorda, menor água intracelular, e maior porcentagem de água extracelular. Já, entre os grupos com DRC não houve diferença nas variáveis da composição corporal, independente da fase da doença.

De acordo com Rymarz et al.¹⁴⁵ A avaliação da composição corporal em pacientes com DRC exerce um papel importante na detecção de modificações na composição corporal associadas a sarcopenia, uma vez que a perda de massa magra nestes indivíduos pode ser mascarada pela adiposidade e também pela sobrecarga hídrica.. De maneira interessante, em nosso estudo o percentual de massa magra nos indivíduos com DRC se associou com a P_{Imax} nos pacientes com DRC (dados adicionais – Tabela 17).

Quanto a massa gorda na DRC, ainda existem controvérsia na literatura. Alguns autores sugerem que a sarcopenia poderia estar associada ao aumento do tecido adiposo nos pacientes com DRC e essa condição (sarcopenia-obesidade) estaria associada com

inflamação e mortalidade nos pacientes com DRC em fase dialítica ^{146, 147}. Contudo Noori et al. ¹⁴⁷, demonstraram que maiores níveis de massa gorda em pacientes em diálise podem ter um papel protetor, sendo que maiores valores de massa gorda foram associados com maior sobrevida em ambos os sexos, enquanto que maiores níveis de massa magra se associaram com sobrevida somente nas mulheres.

Outro papel importante da avaliação da composição corporal por bioimpedância em doentes renais crônicos é o controle da sobrecarga hídrica, que é um fenômeno importante no paciente com DRC que se correlaciona com mortalidade e pior prognóstico ⁹⁶. Hsiao et al. ¹¹⁷ demonstrou que alterações na quantidade de água extracelular se associou com sarcopenia em pacientes com DRC. Como já descrito anteriormente, em nosso estudo encontramos uma associação negativa entre a porcentagem de água extracelular, mesurada por meio de bioimpedância e os valores de PImax.

6.0 CONCLUSÕES

Nossos resultados demonstram que pacientes com DRC, mesmo em fase não dialítica, apresentaram redução da força da musculatura respiratória, sendo que a P_Imax parece estar mais comprometida nestes pacientes.

Além disso, os pacientes com DRC apresentaram prejuízo da VFC e da sensibilidade barorreflexa, aumento do balanço simpátovagal, da ANSM e alterações vasculares, que embora pareçam ser mais evidentes nos doentes renais em fase dialítica, já podem ser observadas também na fase pré-dialítica da DRC. Da mesma forma, pacientes com DRC apresentaram diminuição da capacidade funcional cardiorrespiratória, um importante preditor de morbimortalidade.

Ademais, a força muscular inspiratória se associou com os níveis séricos de albumina, com a porcentagem de água extracelular, com a modulação cardíaca vagal e com o consumo máximo de oxigênio nos indivíduos com DRC.

Dessa forma, sugere-se que medidas que possam incrementar a força muscular inspiratória, como o treinamento da musculatura inspiratória, poderiam melhorar a capacidade funcional e interferir em fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DRC e melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

7.0 PERSPECTIVAS FUTURAS

Levando em consideração os resultados obtidos em nosso estudo, onde verificamos que a força da musculatura respiratória está diminuída em pacientes com DRC, mesmo em pacientes em fase não dialítica e que a P_{Imax} se correlacionou de forma positiva com a capacidade funcional cardiorrespiratória e de forma negativa com fatores de morbidade-mortalidade nessa população (albumina, paratormônio e VFC – componente de alta frequência), sugerimos que a medida da P_{Imax} pode ser útil na avaliação de pacientes com DRC.

Ainda, essas evidências suportam que o treinamento da musculatura inspiratória pode ser uma estratégia não farmacológica importante para pacientes com DRC. Existem poucos estudos avaliando os efeitos desse tipo de treinamento em pacientes com DRC, sendo que esses estudos incluíram somente pacientes com DRC em hemodiálise. Os resultados demonstram que o treinamento da musculatura inspiratória foi capaz de melhorar a FMR^{115, 148-150}, a capacidade funcional submáxima, avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos os níveis de proteína C reativa¹⁴⁹. Embora estudos sobre os efeitos do treinamento da musculatura inspiratória nessa população não tenham avaliado o consumo máximo de oxigênio, essa modalidade de treinamento tem se mostrado eficaz em causar incrementos no consumo máximo de oxigênio em pacientes com insuficiência cardíaca^{93, 151-153}. O treinamento da musculatura inspiratória também tem se mostrado eficaz em melhorar outros fatores associado a morbidade cardiovascular em pacientes com DRC, como a disfunção autonômica^{153, 154} e a sensibilidade barorreflexa¹⁵⁵.

8.0 ANEXOS

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM
PESQUISA**



3761/22/059
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Maria Claudia Costa Irigoyen

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 02959712.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.683.039

Apresentação do Projeto:

Projeto bem apresentado, estruturado adequadamente e está em fase de finalização pois a pesquisadora já está em fase de qualificação do seu trabalho. Os pesquisadores solicitam modificação no título da pesquisa para "Força Muscular Respiratória, Capacidade Funcional, controle autonômico Cardiovascular e Função Endotelial de pacientes com Doença Renal Crônica" em decorrência ao exame de qualificação da executora.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram descritos de forma clara no TCLE e são baixos e mínimos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante do ponto de vista clínico e produzirá dados que irão auxiliar no prognóstico de pacientes renais crônicos além de direcionar o cuidado destes pacientes na prevenção de complicações cardiorrespiratórias e óbito.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.683.039

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE bem apresentado e claro.

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores solicitam modificação no título da pesquisa em decorrência ao exame de qualificação da executora. A justificativa está bem descrita e a emenda está apresentada adequadamente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_759766 E1.pdf	21/07/2016 14:30:47		Aceito
Outros	Formulario_emenda_e_brochuras.pdf	14/07/2016 08:03:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta.pdf	14/07/2016 08:03:25	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Analise Orcamentaria_Emenda_3761_12_017.pdf	14/07/2016 08:03:07	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_4.doc	14/07/2016 08:02:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	14/07/2016 08:02:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	PARECER_PCAR_ANONIMIZADO_SD C_3761_12_017.pdf	14/07/2016 08:01:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta CAPPesq_resposta ao parecer 54668.pdf	17/07/2012 15:55:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versão 3.pdf	17/07/2012 15:52:33		Aceito
Outros	Carta CAPPesq_Resposta ao Parecer 41221.pdf	27/06/2012 13:08:47		Aceito
Outros	Solicitação de avaliação antecipada.pdf	26/06/2012 15:47:26		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.683.039

Outros	TCLE_versão_2.pdf	26/06/2012 15:43:14		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto assinada.pdf	25/05/2012 11:51:14		Aceito
Outros	CAPPesq.pdf	25/05/2012 11:50:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/05/2012 16:38:20		Aceito
Outros	Projeto doutorado TMI.doc	02/05/2012 18:49:55		Aceito
Outros	Crachá Dr. José Jayme.pdf	02/05/2012 18:47:06		Aceito
Outros	Crachá Dra. Fernanda.pdf	02/05/2012 18:46:50		Aceito
Outros	Crachá Dra. Maria Cláudia.pdf	02/05/2012 18:46:26		Aceito
Outros	carta pós-graduação.pdf	02/05/2012 18:44:07		Aceito
Outros	termo outorga.pdf	02/05/2012 18:43:47		Aceito
Outros	Orçamento.pdf	02/05/2012 18:43:07		Aceito
Outros	Anexo A.pdf	02/05/2012 18:42:48		Aceito
Outros	comissão_científica_parecer_parte_I.pdf	02/05/2012 18:42:06		Aceito
Outros	comissão_científica_parecer_parte_II.pdf	02/05/2012 18:41:26		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Agosto de 2016

alfredomansur

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

24 / 08 / 16

Henrique

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica.

PESQUISADOR: Dra. Maria Cláudia Costa Ingoyen

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 37503/247/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Hipertensão

PESQUISADOR: Kátia Bilhar Scapini

CARGO/FUNÇÃO: Aluna da Pós-Graduação

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Trinta e seis meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo intitulado “Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica” que será realizado no Instituto do Coração (Incor), em São Paulo. Esse estudo tem por objetivo avaliar a força muscular respiratória, a capacidade funcional e a atividade do sistema nervoso de pacientes com doença renal crônica.

1- Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, pois estudos tem mostrado que pacientes em hemodiálise podem apresentar baixa capacidade para realizar exercício, diminuição da força dos músculos da respiração e alterações no sistema nervoso que podem influenciar na atividade do coração e dos vasos sanguíneos.;

2- Para isso o Sr.(a) fará os seguintes testes/exames que serão previamente agendados e realizados no Instituto do Coração (Incor) por profissionais capacitados:

Avaliação da força dos músculos da respiração: Esse teste irá verificar a força dos seus músculos da respiração. Inicialmente o Sr. (a) respirará normalmente, por duas vezes, em um bocal conectado ao aparelho que fará a medição, em seguida soltará todo o ar que conseguir e depois puxará o máximo de ar possível pela boca. Após um período de descanso respirará normalmente, por duas vezes e em seguida puxará o máximo de ar que conseguir e depois soltará o máximo de ar que conseguir pela boca.

Avaliação da capacidade para realizar exercício: Esse teste irá verificar a resposta do pulmão e do coração ao exercício. O Sr. (a) caminhará em esteira, com velocidade que aumentará progressivamente de acordo com a sua capacidade física, utilizando uma máscara para coleta dos gases respirados e eletrodos na região do peito para verificar os batimentos do coração. A pressão será medida a cada três minutos durante o teste.

Avaliação da atividade do coração e da pressão arterial: Serão colocados eletrodos no seu peito para registrar os batimentos do seu coração. Também será medida a pressão por meio de um aparelho, semelhante a um anel, que será colocado ao redor do dedo da sua mão.

Avaliação da atividade do nervo da perna: Para avaliar o sistema nervoso iremos registrar a atividade do nervo da perna. Para localizarmos o nervo, será estimulado a região lateral da sua perna com uma “caneta” para ver qual a região que provoca maiores movimentos no pé; a seguir, será colocado uma agulha muito fina nessa região, para capturar a atividade elétrica do nervo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Avaliação dos vasos sanguíneos: Primeiramente será realizado exame de ultrassom no seu braço. Esse exame é separado em duas partes: na primeira, será realizada uma compressão no seu braço com o medidor de pressão durante 5 minutos, e após 15 minutos, na segunda fase, o Sr. (a) fará uso de um remédio que será colocado em baixo da sua língua, que é o mesmo usado para tirar a dor no peito, a dor de angina. Após serão posicionados sensores sobre o pescoço e sobre a região da virilha para obter sinal das artérias.

3- Serão utilizados os resultados dos exames de sangue que são colhidos de forma rotineira no setor de hemodiálise onde o Sr. (a) realiza a diálise. Dessa forma, não serão realizadas coletas de sangue especificamente para o estudo.

4 – Os riscos e desconfortos que o Sr. (a) poderá ter durante a sua participação na pesquisa são descritos a seguir: Avaliação da força dos músculos da respiração: risco mínimo, o Sr. (a) poderá sentir um leve cansaço ou falta de ar; Avaliação da capacidade para realizar exercício: os riscos são baixos, pois o Sr. (a) estará sendo acompanhado durante todo o exame e o exame será interrompido caso o Sr (a) sinta mal-estar, tenha alterações da pressão arterial e/ou dos batimentos do coração que coloque o Sr. (a) em risco. O Sr. (a) poderá apresentar cansaço e dor nas pernas após a avaliação devido ao exercício; Avaliação da atividade do coração e da pressão arterial: os riscos são mínimos, o Sr. (a) poderá sentir uma pulsação no dedo durante o período de medida da pressão; Avaliação da atividade do nervo da perna: os riscos são mínimos. O Sr (a) poderá sentir desconforto, sensação de queimação ou formigamento no início do exame. Após o exame o Sr. (a) poderá sentir dor leve ou sensação de “choque” no local onde foram colocadas as agulhas. Avaliação dos vasos sanguíneos: risco mínimo. O Sr. (a) poderá sentir um leve desconforto e formigamento na mão durante o exame. Ainda, poderá ter dor de cabeça que melhora sozinha ou após uso de analgésico, isso pode ocorrer por causa do medicamento colocado em baixo da língua.

5 – Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos pelos quais o Sr. (a) pode optar;

6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Maria Cláudia Costa Irigoyen, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas C. Agular, nº 44, Bloco 2, Departamento de Hipertensão, Telefone(s) 26615006. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 26617585 / 26611548 / 26611549 e-mail: cappeg.adm@hc.fm.usp.br

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

4

7 – O Sr. (a) poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

08 – Em relação ao direito de confidencialidade os pesquisadores asseguram que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado em nenhum momento a sua identificação;

09 – O Sr.(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Quanto a despesas e compensações, não haverá despesas pessoais para o Sr. (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas e não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

11 - Os pesquisadores se comprometem em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Força muscular respiratória, capacidade funcional, controle autonômico cardiovascular e função endotelial de pacientes com doença renal crônica". Eu discuti com o Dra. Maria Cláudia Costa Irigoyen sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

9.0 REFERÊNCIAS

1. Salgado FN, Brito DJA. Doença Renal Crônica: A Grande Epidemia deste Milênio. *J Bras Nefrol.* 2006;XXVIII (supl.2).
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12.
4. Lopez-Vargas PA, Tong A, Sureshkumar P, Johnson DW, Craig JC. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(9):592-604.
5. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(5):340-50
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine.* 2003;139(2):137-47.
7. Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2004;26:1-3.
8. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):48-53
9. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney international.* 2005;68(4):1413-8.

10. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, 3rd, Young HJ, Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(12 Suppl):S24-30.
11. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
12. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DRd. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33:442-7.
13. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2003;42(5):1050.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.

17. Irigoyen MC, Santos F, Farah V, De Angelis K. Revisitando a fisiologia do sistema nervoso simpático: o que há de novo? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2014;24(2):09-15.
18. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):724-8.
19. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000;102(11):1239-44.
20. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5.
21. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
22. Celik A, Melek M, Yuksel S, Onrat E, Avsar A. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: The value of heart rate turbulence. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2011;15(2):193-9.
23. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C, He J, Kallem RR, Soliman EZ, et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. *American journal of nephrology*. 2013;38(6):517-28.

24. Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi H, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International journal of cardiology*. 2009;131(3):370-7.
25. Yang YW, Wu CH, Tsai MK, Kuo TB, Yang CC, Lee PH. Heart rate variability during hemodialysis and following renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(5):1637-40.
26. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):700-9.
27. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354-9.
28. Neumann J, Ligtenberg G, Klein, II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney international*. 2004;65(5):1568-76.
29. Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *American journal of hypertension*. 2002;15(8):717-24.
30. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension*. 2004;43(4):699-706.
31. Siddiqi L, Joles JA, Grassi G, Blankestijn PJ. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? *Journal of hypertension*. 2009;27(7):1341-9.

32. Ye S, Gamburd M, Mozayeni P, Koss M, Campese VM. A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension. *American journal of hypertension*. 1998;11(6 Pt 1):723-8.
33. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1321-8.
34. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(12):3239-44.
35. Siddiqi L, Oey PL, Blankestijn PJ. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(9):2930-4.
36. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1992;327(27):1912-8.
37. 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.
38. Chrapko BE, Staskiewicz G, Baranowicz-Gaszczyk IJ, Ksiazek A. Cardiac sympathetic dysfunction in haemodialysed patients. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2012;15(1):3-6.
39. Chrapko B, Grzebalska A, Nocun A, Ksiazek A, Drop A. Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease--a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2014;17(2):75-82.

40. Hering D, Zdrojewski Z, Krol E, Kara T, Kucharska W, Somers VK, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *Journal of hypertension*. 2007;25(1):157-61.
41. Vaziri ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):S74-9.
42. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney international*. 2000;58(3):1360-76.
43. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1275-80.
44. Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, Wu Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008;117(10):1277-82.
45. Lacy P, Carr SJ, O'Brien D, Fentum B, Williams B, Paul SK, et al. Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(1):101-8.
46. Bavanandan S, Ajayi S, Fentum B, Paul SK, Carr SJ, Robinson TG. Cardiac baroreceptor sensitivity: a prognostic marker in predialysis chronic kidney disease patients? *Kidney international*. 2005;67(3):1019-27.
47. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Carlstrom J, Ivarsson T, et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *Journal of hypertension*. 2007;25(1):163-8.

48. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(1):24-33.
49. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *The New England journal of medicine*. 1990;323(1):27-36.
50. Batlouni M. Endotélio e hipertensão arterial. *Rev. Bras. Hipertens* 8.3 (2001): 328-338.
51. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
52. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJGd. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;92:413-8.
53. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*. 2000;83(2):205-9.
54. London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international*. 2004;65(2):700-4.
55. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney international*. 2000;57(3):1091-9.

56. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
57. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
58. Panagiotis IG, Pantelis AS, Anastasios NL. Arterial Stiffness: A Novel Cardiovascular Risk Factor in Kidney Disease Patients. *Current vascular pharmacology*. 2015;13(2):229-38.
59. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Liebman B, et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):217-25.
60. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
61. Koivistoinen T, Virtanen M, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jula A, Juonala M, et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):387-93.
62. Painter P. The importance of exercise training in rehabilitation of patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(1 Suppl 1):S2-9; discussion S31-2.
63. Moreira PR, Barros E. Atualização em fisiologia e fisiopatologia renal: bases fisiopatológicas da miopatia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2000;22(1):201-8.

64. Forrest GP. Inpatient rehabilitation of patients requiring hemodialysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(1):51-3.
65. Avin KG, Moorthi RN. Bone is Not Alone: the Effects of Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Current osteoporosis reports*. 2015
66. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PloS one*. 2015;10(6):e0130740.
67. Adams GR, Vaziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;290(4):F753-61.
68. Golebiowski T, Weyde W, Kusztal M, Szymczak M, Madziarska K, Penar J, et al. [Physical exercise in the rehabilitation of dialysis patients]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:13-22.
69. Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos A, Gigis P, Guiba-Tziampiri O, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(3):685-99.
70. Molsted S, Eidemak I, Sorensen HT, Kristensen JH, Harrison A, Andersen JL. Myosin heavy-chain isoform distribution, fibre-type composition and fibre size in skeletal muscle of patients on haemodialysis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2007;41(6):539-45.
71. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(5):677-84.

72. Dipp T, Silva AMG, Signori LU, Strimban TM, Nicolodi G, Sbruzzi G, et al. Força muscular respiratória e capacidade funcional na insuficiência renal terminal. *Rev Bras Med Esporte* 2010;16(4):246-9.
73. Bark H, Heimer D, Chaimovitz C, Mostoslavski M. Effect of chronic renal failure on respiratory muscle strength. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 1988;54(3):153-61.
74. Karacan O, Tural E, Colak T, Sezer S, Eyuboglu FO, Haberal M. Pulmonary function in renal transplant recipients and end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis. *Transplantation proceedings.* 2006;38(2):396-400.
75. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Failure Reviews.* 2016:1-17.
76. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103(17):2153-8.
77. Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron.* 1986;42(1):47-51.
78. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney international.* 2004;65(2):719-24.
79. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):447-54.

80. Leguisamo CP, Kalil RAK, Furlani AP. A efetividade de uma proposta fisioterapêutica pré-operatória para cirurgia de revascularização do miocárdio. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2005;20:134-41.
81. Black LF, Hyatt RE. Maximal Respiratory Pressures: Normal Values and Relationship to Age and Sex 1. *American Review of Respiratory Disease*. 1969;99(5):696-702.
82. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, Fulambarker AM, Patel KK, McCool FD. Pressure-flow specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(2):795-801.
83. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(2):789-94.
84. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *Journal of applied physiology*. 1976;41(4):508-16.
85. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 1999;32(6):719-27.
86. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, et al. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci*. 2000;83(1-2):90-9.
87. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 1995;25(5):1058-68.

88. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiological reviews*. 1979;59(4):919-57.
89. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta physiologica Scandinavica*. 1972;84(1):65-81.
90. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2003;80:457-64.
91. Meneghelo R, Araújo C, Stein R, Mastrocolla L, Albuquerque P, Serra S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95:1-26.
92. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *Journal of hypertension*. 1999;17(1):1-4.
93. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):757-63.
94. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.
95. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2014;85(3):703-9.

96. Tsai YC, Tsai JC, Chen SC, Chiu YW, Hwang SJ, Hung CC, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):68-75.
97. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009;24(5):1574-9.
98. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney international.* 2002;62(5):1901-13.
99. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(2):277-87.
100. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2010;25(9):3050-62.
101. Kovelis D, Pitta F, Probst VS, Peres CPA, Delfino VDA, Mocelin AJ, et al. Função pulmonar e força muscular respiratória em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008;34:907-12.
102. Tavana S, Hashemian SM, Jahromi FK. Effect of Dialysis on Maximum Inspiratory and Expiratory Pressures in End Stage Renal Disease Patients. *Tanaffos.* 2015;14(2):128-33.
103. Cury JL, Brunetto AF, Aydos RD. Negative effects of chronic kidney failure on lung function and functional capacity. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(2):91-8.

104. Bush A, Gabriel R. Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation. *Thorax*. 1991;46(6):424-8.
105. Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respiratory care*. 2006;51(4):413-22.
106. Nava S, Ambrosino N, Crotti P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax*. 1993;48(7):702-7.
107. Tarasuik A, Heimer D, Bark H. Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(6):1383-8.
108. Tavana S, Mirzaei S. The Effect of Renal Transplantation on Respiratory Muscle Strength in Patients with End Stage Renal Disease. *Tanaffos*. 2016;15(2):83-8.
109. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan AJ, Chan M, Patwardhan A, et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(4):454-63.
110. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2(1):9-25.
111. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H, Jr., Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(9):1880-8.

112. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(4):721-7.
113. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 1993;329(14):1001-6.
114. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2010;14(2):226-32.
115. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):212-23.
116. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(2):529-38.
117. Hsiao SM, Tsai YC, Chen HM, Lin MY, Chiu YW, Chen TH, et al. Association of Fluid Status and Body Composition with Physical Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *PloS one.* 2016;11(10):e0165400.
118. Vicente-Martinez M, Martinez-Ramirez L, Munoz R, Avila M, Ventura MD, Rodriguez E, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Archives of medical research.* 2004;35(3):220-4.
119. Cigarran S, Barril G, Cirugeda A, Bernis C, Aguilera A, Sanz P, et al. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance

parameters in dialysis patients. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2007;11(2):114-20.

120. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *The Journal of nutrition.* 1999;129(1S Suppl):247S-51S.

121. Bergstrom J, Wang T, Lindholm B. Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients. *Mineral and electrolyte metabolism.* 1998;24(1):92-101.

122. Cardiology TFotESo. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal.* 1996;17:354-81.

123. Fyfe-Johnson AL, Muller CJ, Alonso A, Folsom AR, Gottesman RF, Rosamond WD, et al. Heart Rate Variability and Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2016;47(6):1452-8.

124. Bigger J, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88(3):927-34.

125. Pei J, Tang W, Li LX, Su CY, Wang T. Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Renal failure.* 2015;37(7):1132-7.

126. Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *Journal of internal medicine.* 2011;269(1):45-53.

127. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nature reviews Endocrinology.* 2012;8(12):743-54.

128. Pavlov VA, Tracey KJ. Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochemical Society transactions.* 2006;34(Pt 6):1037-40.

129. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*. 2005;19(6):493-9.
130. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Seminars in dialysis*. 2010;23(5):498-509.
131. Bowen TS, Mangner N, Werner S, Glaser S, Kullnick Y, Schreppe A, et al. Diaphragm muscle weakness in mice is early-onset post-myocardial infarction and associated with elevated protein oxidation. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(1):11-9.
132. Fadaee SB, Beetham KS, Howden EJ, Stanton T, Isbel NM, Coombes JS. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. *Redox Report*. 2016:1-8.
133. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in dialysis*. 2002;15(5):329-37.
134. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Journal of hypertension*. 1993;11(10):1133-7.
135. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *Journal of hypertension*. 2003;21:S17-S23.
136. Miao C-Y, Xie H-H, Zhan L-S, Su D-F. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *Journal of hypertension*. 2006;24(6):1125-35.
137. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(11):2427-33.
138. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2005;9(3):218-35.

139. Ting SM, Iqbal H, Kanji H, Hamborg T, Aldridge N, Krishnan N, et al. Functional cardiovascular reserve predicts survival pre-kidney and post-kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(1):187-95.
140. Marrades RM, Roca J, Campistol JM, Diaz O, Barberà JA, Torregrosa JV, et al. Effects of erythropoietin on muscle O₂ transport during exercise in patients with chronic renal failure. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(9):2092.
141. Cheema BSB, Singh F. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *American journal of nephrology*. 2005;25(4):352-64.
142. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *Journal of nephrology*. 2004;17(4):512-9.
143. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38(4):938-42.
144. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial Stiffness: a Novel Cardiovascular Risk Factor in Kidney Disease Patients. *Current vascular pharmacology*. 2013.
145. Rymarz A, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Niemczyk S. The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2016;26(2):87-92.

146. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):633-8.
147. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Bárány P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein–energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009:gfp492.
148. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):62-8.
149. Pellizzaro CO, Thome FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Renal failure*. 2013;35(2):189-97.
150. Figueiredo RR, Castro AA, Napoleone FM, Faray L, de Paula Junior AR, Osorio RA. Respiratory biofeedback accuracy in chronic renal failure patients: a method comparison. *Clinical rehabilitation*. 2012;26(8):724-32.
151. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2008;28(2):99-106.
152. Stein R, Chiappa GR, Guths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2009;29(6):392-5.
153. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrao CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a

clinical trial. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2012;32(5):255-61.

154. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: A randomized controlled trial. *International journal of cardiology*. 2013: 61-67.

155. Aslan SC, Randall DC, Krassioukov AV, Phillips A, Ovechkin AV. Respiratory Training Improves Blood Pressure Regulation in Individuals With Chronic Spinal Cord Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(6):964-73.

APÊNDICE I - FICHA DE AVALIAÇÃO

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () M () F

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Profissão: _____

Escolaridade: _____

Tabagismo: () não () sim Há quanto tempo? _____

Data da avaliação: _____ Avaliador: _____

Médico responsável: _____

Doença de Base: _____

Tempo de diagnóstico da doença: _____

Tempo de hemodiálise: _____

Duração da hemodiálise: ___ horas ___ vezes por semana

Diabetes Mellitus: () não () sim Em tratamento? () não () sim _____

Hipertensão Arterial: () não () sim Em tratamento? () não () sim _____

Infarto agudo do miocárdio: () não () sim Há quanto tempo? _____

Angina instável: () não () sim

Arritmia ventricular instável: () não () sim

Doença respiratória aguda: () não () sim

Doença vascular periférica: () não () sim

Doença neurológica associada: () não () sim

Patologia músculo-esquelética em membros inferiores: () não () sim

Marcapasso cardíaco: () não () sim

Hematócrito: _____ Hemoglobina: _____

Creatinina: _____

Uréia: _____

Ácido Úrico: _____

Cálcio: _____

Fósforo: _____

Potássio: _____

Albumina sérica: _____

PTH: _____

Kt/V: _____

Uso de eritropoetina: () não () sim dosagem: _____

Medicações em uso: _____

APÊNDICE II – DADOS ADICIONAIS

Tabela 17- Dados adicionais de correlação

Variável	r	p
PAS - AE	0,513	0,007*
PAS - ANSM	0,407	0,049*
PAD - ANSM	0,503	0,012*
ANSM - VOP	0,409	0,047#
VOP – LF/HF	0,511	0,025#
%MM -PImax	0,541	0,037*

* Correlação de Pearson; # Correlação de Spearman; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; VOP: velocidade de onda de pulso; LF/HF: balanço simpatovagal; % MM: percentual de massa magra; PImax: pressão inspiratória máxima