



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM MEDICINA

---

**Walter Pereira Pinto**

---

**EFEITO DE UMA SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO  
SOBRE MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E BIOMARCADORES DE  
FUNÇÃO RENAL**

**EFFECT OF ACUTE AEROBIC PHYSICAL EXERCISE ON  
INFLAMMATION MARKERS AND RENAL FUNCTION BIOMARKERS**

São Paulo

2018

---

**Walter Pereira Pinto**

---

**EFEITO DE UMA SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO  
SOBRE MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E BIOMARCADORES DE  
FUNÇÃO RENAL**

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Dalboni

São Paulo

2018

Pinto, Walter Pereira.

Efeito de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre marcadores de inflamação e biomarcadores de função renal. / Walter Pereira Pinto. 2018.

49 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Dalboni.

1. Doença renal crônica. 2. Função renal. 3. Inflamação. 4. Exercício físico aeróbio.

I. Dalboni, Maria Aparecida. II. Título

CDU 616

São Paulo, 12 de dezembro de 2018.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno (a): **WALTER PEREIRA PINTO**

Título da Dissertação: **EFEITO DE UMA SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO SOBRE MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL**

Presidente: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI 

Membro: PROFA. DRA. IVANI CREDIDIO TROMBETTA 

Membro: PROFA. DRA. TAIS TINUCCI 

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pela vida, por iluminar meu caminho e acrescentar de forma gratuita pessoas incrivelmente abençoadas em minha jornada.

A UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO, pela oportunidade e gratuidade para desenvolvimento científico do presente estudo.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Aparecida Dalboni por todos os ensinamentos, paciência e dedicação em suas orientações, que ao assumir tamanha responsabilidade ofereceu todo suporte necessário na elaboração e seguimento deste trabalho.

Prof<sup>a</sup>. Dra. Taís Tinucci, pela oportunidade, carinho, apoio e profissionalismo em suas orientações, além da generosidade como pesquisadora e na elaboração do presente trabalho.

Aos meus queridos amigos companheiros de pesquisa Armando Morales Júnior, José Roberto de Moura e Renato de Oliveira Barguena.

A Prof<sup>a</sup>. Dra. Caren C Grabulosa e as alunas de iniciação científica; Carolina Amaral B. de Azevedo, Cecilia Medina Olazar, Cynthia Dos Santos Mello e Elisa Kaori Urata por todo suporte oferecido durante as análises laboratoriais.

Aos pacientes envolvidos no estudo, peças fundamentais que colaboraram de forma excepcional, tornando possível o seguimento da seguinte pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*Toda ação humana, quer se torne positiva ou negativa, precisa depender de motivação.*

## RESUMO

Em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico ou não, a presença de inflamação é um fator preditor de mortalidade. Tratamentos medicamentosos têm sido empregados com a finalidade de minimizar o estado inflamatório. Entretanto, nos últimos anos, o exercício físico tem se mostrado também um modulador de resposta inflamatória. Desta forma, o presente estudo avaliou o efeito de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre marcadores de inflamação e biomarcadores de função renal em pacientes com DRC não dialíticos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** 10 indivíduos com DRC, e 10 indivíduos com função renal normal, realizaram sessões experimentais de exercício aeróbio em cicloergômetro, por 45 min, 50% a  $VO_{2pico}$ . Antes e após a sessão foram coletadas amostras de sangue para a análise de marcadores inflamatórios e biomarcadores de função renal. Os dados foram comparados através do teste general linear model (GLM) para medidas repetidas e correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a associação entre as variáveis antes e após a sessão de exercício. **RESULTADOS:** Após uma sessão de exercício físico aeróbio os níveis de IL-10 aumentaram em ambos os grupos ( $p < 0,0001$ ). Antes do exercício observamos uma associação positiva entre IL-6 com Cistatina-C, e NGAL ( $p = 0,006$ ). TNF-alfa se correlacionou positivamente com Cistatina-C e NGAL apenas após o exercício físico ( $p = 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** O presente estudo confirmou associação positiva entre biomarcadores de função renal e inflamação. Neste estudo uma sessão aguda de exercício aeróbio foi capaz de aumentar os níveis de IL-10 em pacientes com DRC, sugerindo que o exercício físico pode contribuir para resposta anti-inflamatória. Entretanto, é necessário que esta hipótese seja confirmada com um número maior de pacientes com DRC.

Palavra-chave: Doença Renal Crônica, Função Renal, Inflamação, Exercício físico aeróbio.

## ABSTRACT

The inflammation is common and a risk factor to mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). The use with some drugs has been used to diminish this inflammatory state. However, aerobic exercise has been described to modulate the inflammatory response. Thus, the present study evaluated the effect of an acute aerobic exercise session on biomarkers of inflammation and renal function in patients with non-dialytic CKD. **MATERIALS AND METHODS:** 10 subjects with CKD and 10 subjects with normal renal function performed experimental sessions of aerobic exercise on a cycle ergometer for 45 min, 50% at  $\text{VO}_2$  peak. Before and after the exercise session, blood samples were collected for the analysis of inflammatory and renal function biomarkers. Data were compared using the general linear model (GLM) test for repeated measures and Pearson's correlations were used to evaluate the association between the variables before and after the exercise session. **RESULTS:** After an aerobic exercise session, IL-10 levels increased in both groups, mainly in CKD patients ( $p < 0.0001$ ). Before exercise, we observed a positive association between IL-6 with Cystatin-C, and NGAL ( $p = 0.006$ ). TNF-alpha correlated positively with Cystatin-C and NGAL only after exercise ( $p = 0.001$ ). **CONCLUSION:** The present study confirmed a positive association between biomarkers of renal function and inflammation. In this study, an acute aerobic exercise session was able to increase IL-10 levels in CKD patients, suggesting that physical exercise may contribute to an anti-inflammatory response. However, it is necessary that this hypothesis be confirmed with a larger number of patients with CKD.

Key words: Chronic Kidney Disease, kidney function, Inflammation, Aerobic exercise

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	1
1.1.	Doença renal crônica DRC.....	4
1.1.1.	Critérios de diagnóstico e definição da DRC.....	4
1.1.2.	Estágios, classificação e progressão da DRC.....	5
1.1.3.	Fatores de risco para DRC.....	6
1.1.4.	DRC e estado Inflamatório.....	7
1.1.5.	Tratamentos da DRC.....	9
1.2.	Exercício físico e inflamação.....	11
1.2.1.	Exercício físico e DCNTs.....	12
1.2.2.	Inatividade física, DRC e Doença cardiovascular (DCV).....	13
2.	Hipótese.....	16
3.	Objetivo.....	17
4.	Materiais e Métodos.....	18
4.1.	Casuística.....	18
4.1.1.	Critérios de inclusão.....	18
4.1.2.	Critérios de exclusão.....	19
4.2.	Triagem pré-participação.....	19
4.2.1.	Avaliação clínica.....	19
4.2.2.	Teste ergométrico.....	19
4.3.	Intervenção nas sessões experimentais.....	21
4.3.1.	Sessão exercício.....	21
4.4.	Medidas nas sessões experimentais.....	21



4.4.1. Dosagem dos biomarcadores de função renal e marcadores inflamatórios.....	21
4.5. Análise estatística.....	22
5. Resultados.....	23
6. Discussão.....	29
7. Conclusão.....	31
8. Referências bibliográficas .....	32
9. Anexos.....	36

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Dados descritivos e demográficos da população estudada.....23

TABELA 2 - (GLM) Efeito Pré e Pós exercício sobre os níveis séricos de IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR, NGAL e Cistatina C grupo DRC, comparado ao grupo CONT.....24

TABELA 3 - Correlações entre variáveis Pré exercício.....25

TABELA 4 - Correlações entre variáveis Pós exercício.....26

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 – Medidas de IL-6 Pré e Pós exercício grupo CONT vs DRC .....27

GRÁFICO 2 – Medidas de IL-10 Pré e Pós exercício grupo CONT vs DRC.....28

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

QUADRO 1 – Estágios e classificação da DRC.....	5
QUADRO 2 – Probabilidade para DRC .....	6
QUADRO 3 – Resumo das causas potenciais de inflamação crônica na DRC.....	9
FIGURA 1 – Principais fatores de risco para DRC.....	7
FIGURA 2 – Potenciais causas para inflamação na doença renal crônica.....	8
FIGURA 3 – Supostos mecanismos envolvidos no nível de atividade física sobre o estado inflamatório e risco de resistência à insulina.....	12
FIGURA 4 – Envelhecimento, exercício aeróbico e fatores de risco para DCV.....	13
FIGURA 5 – Inatividade física inflamação e DCV.....	15
FIGURA 6 – Desenho da hipótese do estudo.....	16

## **LISTA DE ABREVIACÕES**

DRC (Doença renal crônica)

DCV (Doença cardiovascular)

RCV (Risco cardiovascular)

IL-6 (Interleucina-6)

IL-10 (Interleucina-10)

TNF-alfa (Fator de necrose tumoral alfa)

PCR (Proteina C reativa)

NGAL (Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos)

eTFG (Taxa de filtração glomerular estimada)

DCNTs (Doenças crônicas não transmissíveis)

## 1- INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza como uma síndrome irreversível e progressiva que reduz as funções renais até a sua completa falência (1). Na última década, muitos estudos mostraram que múltiplos biomarcadores são úteis para a detecção precoce de lesão renal (2). Atualmente a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial e o número de portadores tem aumentado de forma exponencial (3). De acordo com as estatísticas mundiais, cerca de 200 milhões de pessoas apresentam algum grau de DRC (4), isto em função do aumento da prevalência das principais causas que causam doença renal como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade (5).

No Brasil, o número de pacientes em terapia renal substitutiva (hemodiálise e diálise peritoneal) cresce a taxas de 8% ao ano, gerando uma despesa anual de um bilhão de reais em recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) que é o maior mantenedor deste tratamento (6). Em decorrência da alta taxa de morbimortalidade nos pacientes em tratamento dialítico, tem se instituído alguns tratamentos em pacientes em estágio pré-dialítico que possam diminuir a progressão da doença renal (7). Estes tratamentos envolvem o uso de medicamentos para tratar HAS, DM e dieta, na tentativa de desacelerar a progressão da DRC, além de postergar o início de uma Terapia Renal Substitutiva (1).

O tratamento dos pacientes com DRC requer o reconhecimento de aspectos distintos, que englobam a doença de base, o estágio da doença, a velocidade da diminuição da filtração glomerular (FG) e identificação de comorbidades, principalmente as cardiovasculares (8). Em relação ao tratamento medicamentoso, os inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (IECAS) e os bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) são as medicações de escolha para retardar a progressão da DRC, principalmente em pacientes hipertensos (8).

Além disso, nos últimos anos, tem se recomendado que indivíduos com DRC sejam encorajados a realizar atividades físicas compatíveis com seu estado cardiovascular e tolerância, atingindo um peso saudável (IMC entre 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>), e se tabagista parar de fumar (9).

Os marcadores tradicionais e comumente utilizados para avaliar a função renal são a taxa de filtração glomerular estimada da creatinina (eTFG<sub>Cr</sub>) e a concentração de creatinina sérica (10). Esses marcadores são tardios para uma função renal diminuída e menos adequada para a detecção de lesão renal inicial (10).

Nos últimos anos, a Cistatina C tem sido reconhecida como biomarcador precoce da perda da função renal (11). A Cistatina C é um biomarcador endógeno da função renal produzido por todas as células nucleadas em uma taxa quase constante, independente da massa muscular, diferente da creatinina e é eliminada da circulação através da filtração glomerular sem reabsorção ou secreção (12).

A lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (Ngal) também é um novo biomarcador de perda de função renal precoce (13). Ngal é uma das primeiras moléculas que desencadeiam o desenvolvimento renal, convertendo células mesenquimais embrionárias em células epiteliais formando túbulos e néfrons completos (14). Este marcador tem sido muito utilizado em pacientes com doença renal aguda (15). Entretanto, ele também pode ser utilizado como marcador da DRC, em razão da destruição progressiva do parênquima renal e a perda de néfrons funcionais (16). Estudos recentes mostraram que seus níveis séricos e urinários estão associados com a gravidade na DRC (17).

Recentemente tem-se considerado o papel da inflamação na progressão das doenças crônico-degenerativas (5). Embora o desenvolvimento e a progressão da DRC sejam claramente multifatoriais, evidências convincentes apontam para inflamação como mecanismo fisiopatológico desta doença (18). Em pacientes portadores de DRC, a presença de inflamação é um fator preditor independente de mortalidade e níveis circulantes elevados de marcadores inflamatórios foram consistentemente associadas à morbimortalidade e mortalidade cardiovascular na DRC (19).

Entre várias causas primárias da maioria das doenças crônicas, podemos incluir a falta de exercício físico (20). O estilo de vida sedentário é acompanhado por uma maior prevalência de doenças cardiovasculares (DCV); além disso estima-se que quase dois milhões de óbitos são causados indiretamente pela falta de exercício no mundo (21). Vários estudos têm mostrado que o exercício físico (sessão aguda) promove ação anti-inflamatória, logo após a realização deste, e por sua vez, a principal citocina envolvida nessa modulação é a IL-6 (9).

Embora uma sessão aguda de exercício moderado geralmente exerça pouca influência nas respostas imunes e inflamatórias de pessoas saudáveis, ainda não está claro qual o efeito nos pacientes com DRC (22). Portanto esta pesquisa foi elaborada com base na hipótese de que pacientes com doença renal crônica possam apresentar respostas diferentes a uma única sessão de exercício físico em relação a indivíduos com função renal normal.

Desta forma, realizamos este estudo com objetivo de avaliar os efeitos de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre biomarcadores de função renal, Ngal e Cistatina-C e marcadores de inflamação IL-6, 1L-10, TNF-alfa, e PCR em pacientes com DRC não dialíticos.



## 1.1. Doença Renal Crônica

### 1.1.1. Critérios de diagnóstico e definição

Em 2002, a Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), patrocinada pela National Kidney Foundation, publicou uma diretriz sobre DRC que compreendia avaliação, classificação e estratificação de risco (7). Nesse importante documento, uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC foi proposta e aceita mundialmente nos anos seguintes. A definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na TFG) e (3) um componente temporal (7). Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse TFG  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses (7). A patogênese da doença renal é complexa pela diversidade celular e anatômica dos néfrons, resultando em comprometimento funcional do sistema hidro eletrolítico, hormonal e deficiência na excreção de resíduos metabólicos tóxicos (toxinas urêmicas) (23).

A TFG é a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com doença renal (8). O nível da TFG varia com a idade, sexo, massa muscular e diminui com a idade (8). TFG menor que  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC (8).

Quadro 1: Estágios e classificação da DRC.

KDIGO 2012 ESTÁGIOS DA DRC				Estágio de dano do rim		
DRC Classificação e Estadiamento				Razão albumina/creatinina urinária		
				Descrição e variação		
				A1	A2	A3
				Aumento normal a leve < 30 mg/g	Aumento moderado 30-300 mg/g	Aumento grave > 300 mg/g
Estadiamento da função renal TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e variação	G1	Normal ou alto	≥ 90	RB	RM	RA
	G2	Diminuição leve	60-89	RB	RM	RA
	G3a	Diminuição leve a moderada	45-59	RM	RA	RMA
	G3b	Diminuição moderada a grave	30-44	RA	RMA	RMA
	G4	Diminuição grave	15-29	RMA	RMA	RMA
	G5	Insuficiência renal	<15	RMA	RMA	RMA

Fonte: Kdigo, 2012

### 1.1.2. Estágios, classificação e progressão da DRC.

Uma nova versão das diretrizes sobre doença renal crônica (DRC), elaboradas pelo KDIGO, foi publicada no início de 2013 (9). A definição da DRC - anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses foi mantida, mas foram acrescentadas as palavras “com implicação para a saúde” (9). Na nova versão das Diretrizes sobre DRC, é recomendado classificar a doença baseando-se na causa, na categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria (Quadro 1), o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito (9).

Abaixo quadro de probabilidade para doença renal crônica, baseada na causa, na taxa de filtração glomerular e na albuminúria. Marcadores de lesão renal (um ou mais): Albuminúria (> 30 mg/24h; relação albumina/creatinina 30 mg/g), anormalidades no sedimento urinário, distúrbios hidroeletrólíticos e outros devido a lesões tubulares. Anormalidades detectadas por exame histológico, anormalidades

estruturais detectadas por exame de imagem histórico de transplante renal e TFG diminuída: < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorias de TFG G3 a G5) (9).

Quadro 2: Probabilidade para DRC, baseada na causa, na taxa de filtração glomerular e na albuminúria.

Causa	Categoria	TFGe*	Albuminúria (proteinúria)**		
			A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
*Doença glomerular	1	≥ 90	A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
*Doença túbulo-intersticial	2	60-89	-	+	++
*Doença vascular	3a	45-59	+	++	+++
	3b	30-45	++	+++	+++
*Doença congênita	4	15-29	+++	+++	+++
*Doença cística	5	< 15	+++	+++	+++

\* TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; \*\* mg/g de creatinina. Risco para DRC: (-): Baixo risco (ausência de DRC se não houver outros marcadores de lesão renal); (+): Risco moderadamente aumentado; (++) : Alto risco; (+++) : Muito alto risco.

ADAPTADO DE KIRSZTAJN ET AL 2014 (9).

### 1.1.3. Fatores de risco para DRC

Alguns pacientes apresentam suscetibilidade aumentada para DRC e são considerados grupos de risco, são eles:

1. Diabéticos: O Diabetes mellitus é a causa mais frequente de DRC no mundo e já é a segunda etiologia mais comum entre os pacientes em diálise no Brasil (8).
2. Hipertensos: A hipertensão arterial é comum na DRC, podendo ocorrer em mais de 75% dos pacientes de qualquer idade. A transmissão da hipertensão sistêmica para o glomérulo determina lesão no capilar glomerular;
3. Idosos: A diminuição fisiológica da FG e, as lesões renais que ocorrem com a idade, secundárias a doenças crônicas comuns em pacientes de idade avançada, tornam os idosos susceptíveis a DRC;
4. Pacientes com doença cardiovascular (DCV): A DRC é considerada fator de risco para DCV e estudo recente demonstrou que a DCV se associa independentemente com diminuição da FG e com a ocorrência de DRC;

5. Familiares de pacientes portadores de DRC: Os familiares de pacientes portadores de DRC apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial, Diabetes mellitus, proteinúria e doença renal (8).

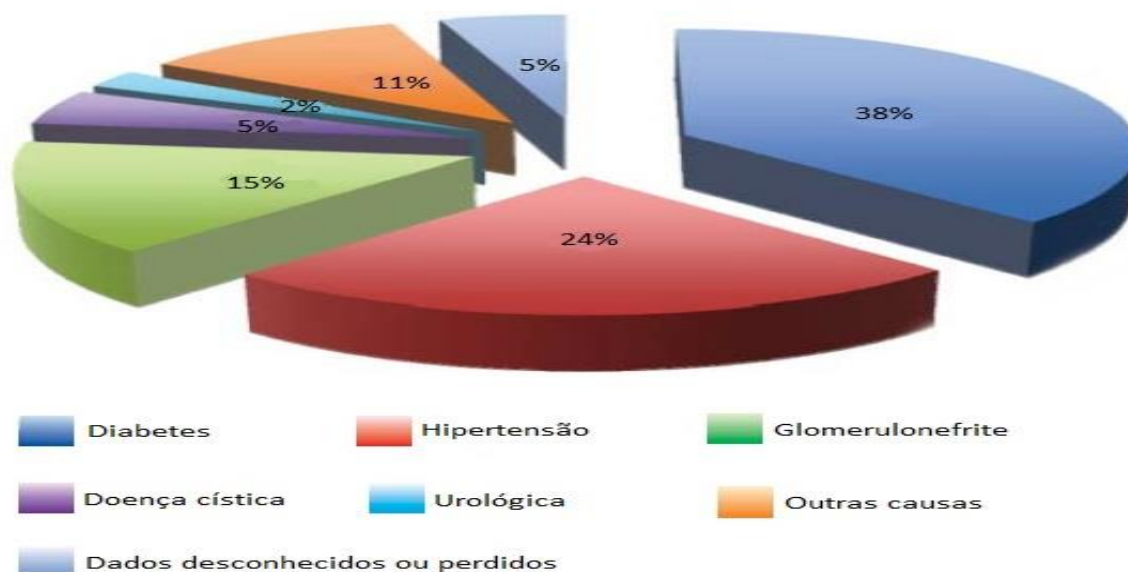


Figura 1: Principais fatores de risco para DRC. *Fonte: SBN, 2013.*

#### 1.1.4. DRC e estado inflamatório

A DRC caracteriza-se por uma perda permanente de néfrons e um eventual declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) (24). O processo inflamatório ou inflamação caracteriza-se como uma resposta de defesa do organismo frente a um agente agressor, cujo objetivo é promover a cura ou reparo (25). A inflamação como parte essencial da doença renal crônica (DRC) foi reconhecida no final da década de 1990, quando foi associada a doenças cardiovasculares, perda de proteína, energia e mortalidade (26). Como podemos observar no exemplo da figura 2, pacientes com DRC geralmente exibem um perfil pró-inflamatório alterado desde os estágios iniciais da doença, o que por sua vez, pode contribuir com a progressão da DRC (27).

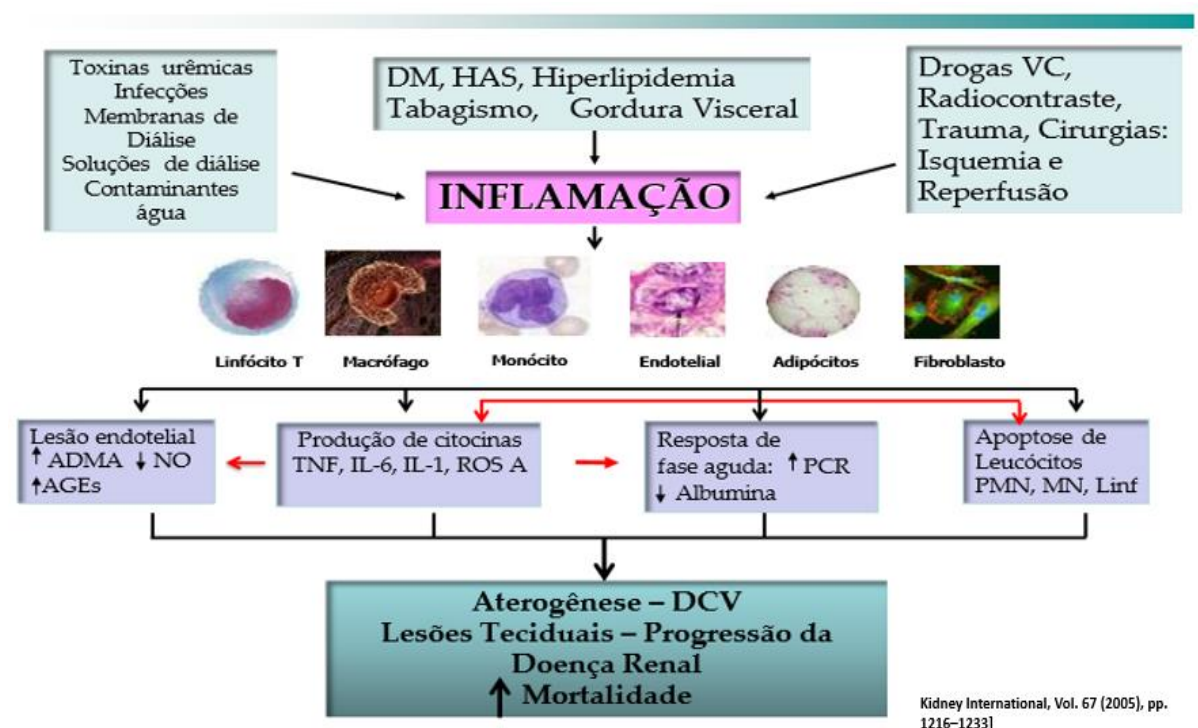


Figura 2: Potenciais causas para inflamação na doença renal crônica

Fonte: Adaptado do *Kidney International*, vol 67 (2005), pp 1216-1233

A inflamação é a resposta do sistema imunológico a estímulos nocivos, como patógenos, células danificadas, compostos tóxicos ou irradiação (28). A doença renal crônica (DRC) está entre as causas de morte mais precoce em todo o mundo (29). Além disso, os marcadores de inflamação, como citocinas e adipocinas, estão associados ao risco de morte em pacientes com DRC e não são removidos eficientemente pela diálise (29). A inflamação é um fator de risco não-tradicional em doenças cardiovasculares e uma condição sistêmica mediada por múltiplos fatores, portanto pode ser um elo crucial para aumentar o risco cardiovascular no cenário de doença renal (23).

Quadro 3: Resumo das causas potenciais de inflamação crônica na DRC

**CAUSAS DE INFLAMAÇÃO NA DRC**

- Diminuição da TFG
- Diminuição da depuração ou aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias
- Estresse oxidativo
- Deterioração do estado nutricional e ingestão alimentar
- Alterações na composição corporal
- toxinas urêmicas
- infecção
- fatores genéticos e epigenéticos

*Adaptado de Dungey et al., 2013 (30).*

#### 1.1.5. Tratamentos da DRC

Atualmente existem tratamentos que contribui para diminuir a progressão da doença renal e são direcionados para doença primária (7). Estes são instituídos principalmente no estágio pré-dialítico (tratamento conservador) na tentativa de desacelerar a progressão da DRC, de forma a postergar o início de uma Terapia Renal Substitutiva (1). Pacientes com DRC, cursando com proteinúria  $>1,0$  g/dia, devem ser tratados preferencialmente com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou, em caso de intolerância a este grupo de drogas, com bloqueadores do receptor 1 da angiotensina (BRAT 1). O nível pressórico recomendado é  $< 125/75$  mmHg (8). Os IECAS e os BRA são as medicações de escolha para a redução da albuminúria. Pacientes com diabetes e albuminúria persistente devem ser tratados com um destes grupos de drogas para retardar a progressão da DRC (8).

O Diabetes mellitus é a causa mais frequente de DRC no mundo e já é a segunda etiologia mais comum entre os pacientes em diálise no Brasil (8). A metformina é recomendada para pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 e DRC estágios 1 e 2, nos quais a TFG encontrasse estável nos últimos três meses, e pode

ser mantida em pacientes diabéticos tipo 2 e com DRC estágio 3, desde que a TFG se mantenha estável (8).

Entretanto, nos últimos anos têm se dado ênfase na importância do exercício físico em várias doenças. Assim, tem sido recomendado que pacientes com DRC sejam encorajados a realizar atividades físicas compatíveis de acordo com sua condição cardiovascular e tolerância (com o objetivo de realizá-la por pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana) com objetivo de se atingir um peso saudável (IMC de 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>) (9).

## **1.2. Exercício físico e Inflamação**

A inflamação, é uma complexa reação biológica do organismo aos estímulos prejudiciais, uma resposta necessária do sistema imune a infecções ou traumas (31). A resposta inflamatória é a ativação coordenada das vias de sinalização que regulam os níveis de mediadores inflamatórios em células de tecido residentes e células inflamatórias recrutadas a partir do sangue (28).

Exercício físico é comumente associado a um estilo de vida saudável e de longevidade, bem como baixos níveis pró-inflamatórios e altos níveis de citocinas anti-inflamatórias (32). Nos últimos anos, há evidências que indivíduos que praticam regularmente atividades físicas são menos inflamados; baseado nos menores níveis séricos de biomarcadores de inflamação sistêmica (30).

Desta forma, a terapia não medicamentosa com treinamento físico tem apresentado resultados favoráveis em adultos com excesso de peso (33). Na obesidade os adipócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia em resposta ao excesso nutricional que podem levar as células a superarem seu suprimento sanguíneo com indução de um estado de hipóxia (34).

A hipóxia pode levar à necrose celular com infiltração de macrófagos e à produção de adipocinas, que incluem os mediadores pró-inflamatórios (34). Como observado na figura 3(36), o exercício aeróbico tem capacidade de inibir e/ou reverter essas mudanças, resultando em melhora da inflamação e função endotelial (35). Entretanto, os benefícios do exercício físico sobre a modulação da inflamação são descritos para sessões regulares e contínuas ( $\geq 3$  sessões/semana).



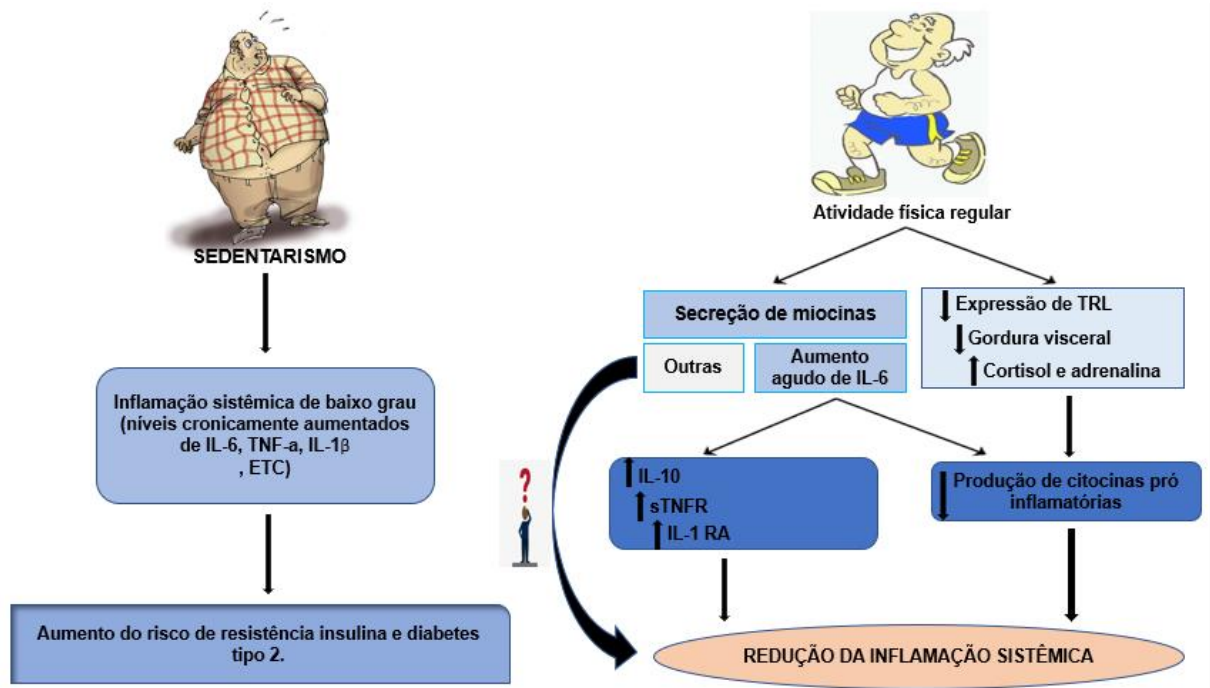


Figura 3: Supostos mecanismos envolvidos no nível de exercício físico sobre o estado inflamatório e risco de resistência à insulina.

*Adaptado de Eckardt et al., 2014 (36).*

### 1.2.1. Exercício físico e doenças crônicas não transmissíveis DCNTs

As associações entre os fatores do estilo de vida e a saúde têm sido objeto de pesquisas intensas (37). Um estilo de vida sedentário está ligado a uma alta incidência de doenças crônicas, como hipertensão, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, declínio cognitivo e câncer (38). O exercício físico regular produz benefícios de saúde preventiva primária e terciária para inúmeras doenças crônicas não transmissíveis (20). Sabe-se também que o processo natural de envelhecimento aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares através do endurecimento de grandes artérias elásticas e do desenvolvimento de disfunção endotelial vascular (35). O exercício físico aeróbio protege contra a disfunção arterial não apenas pela redução direta dos fatores de risco tradicionais Ex., Lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL-C)], mas também pela indução a “resistência” contra os níveis prejudiciais atualmente existentes de fatores de risco para DCV como podemos observar na figura 4 (35).

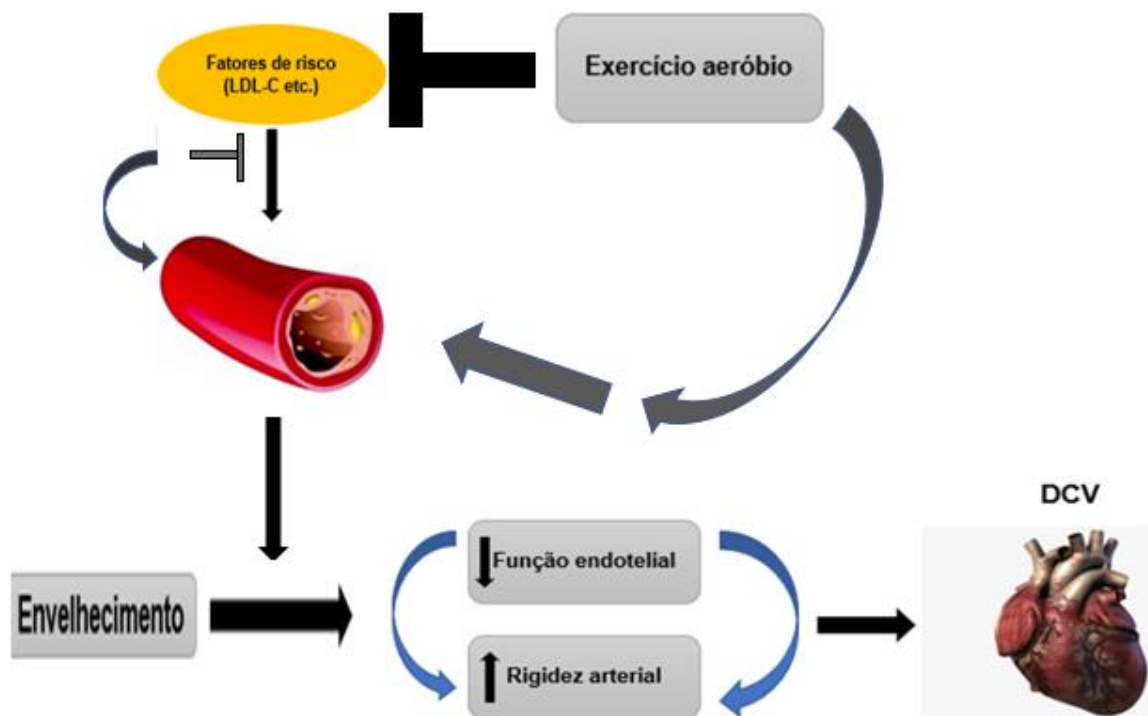


Figura 4: Envelhecimento, exercício aeróbico e fatores de risco para DCV

*Adaptado de Santos-Parker et al., 2014 (35).*

### 1.2.2. Exercício físico DRC e risco de doença cardiovascular (DCV)

Pacientes em todas as fases da DRC apresentam risco elevado de DCV que não pode ser explicado por fatores de risco tradicionais (39). Baixos níveis de exercício físico e função física têm sido associados a um risco 1,5 a 2 vezes maior de hospitalização, institucionalização e de mortalidade em indivíduos com DRC e em diálise (40).

O estilo de vida sedentário é acompanhado por uma maior prevalência de DCV e estima-se que quase dois milhões de óbitos são causados indiretamente pela falta de exercício em todo o mundo (21). Existem inúmeras evidências para indicar o reconhecimento histórico de que o exercício físico é prejudicial para a saúde, reduzindo a capacidade funcional da maioria dos sistemas de órgãos em humanos, mamíferos e roedores (20).

Atualmente, as DCV atingem mais de 83,6 milhões de americanos, sendo estimados gastos públicos por volta de 300 bilhões de dólares ao ano (41). No Brasil,

as DCV estão entre as principais causas de morte. Em 2007, a mortalidade atribuída a DCV foi em torno de 250 por 100 mil pessoas. Sendo essa prevalência maior do que nos EUA, de 179 por 100 mil (41).

As reduções a curto prazo na rotina de exercício físico causam perda de sensibilidade à insulina, redução de massa muscular magra, e aumento do tecido adiposo visceral (20). Estes decrementos funcionais ajudam a explicar o vínculo entre o exercício físico, e os riscos associados à progressão de transtornos crônicos e mortalidade prematura (20). Pacientes com doença renal avançada apresentam alto risco de DCV (42).

Existe uma extensa literatura demonstrando que a DCV não é apenas a principal causa de mortalidade entre os pacientes que recebem diálise, mas também é uma importante fonte de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DRC (43).

Atualmente o exercício físico é recomendado para pacientes em hemodiálise por conta de seus efeitos benéficos crônicos, que incluem aumento da capacidade aeróbica, força muscular, produção de antioxidantes, controle da pressão arterial e diminuição da fadiga (44). Entretanto, a instituição de exercícios regulares nesta população não é na prática tão facilmente alcançado e algumas vezes inviabilizada devido as dificuldades de mobilidade, dependência de transporte, financeira, tempo e entre outras.

Na população em geral, o exercício físico está associado a uma menor prevalência, e incidência de fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e dislipidemia (45). Também foi estabelecido que o baixo nível de exercício físico favorece o surgimento de DCV e aumenta o risco de mortalidade na população geral (45).

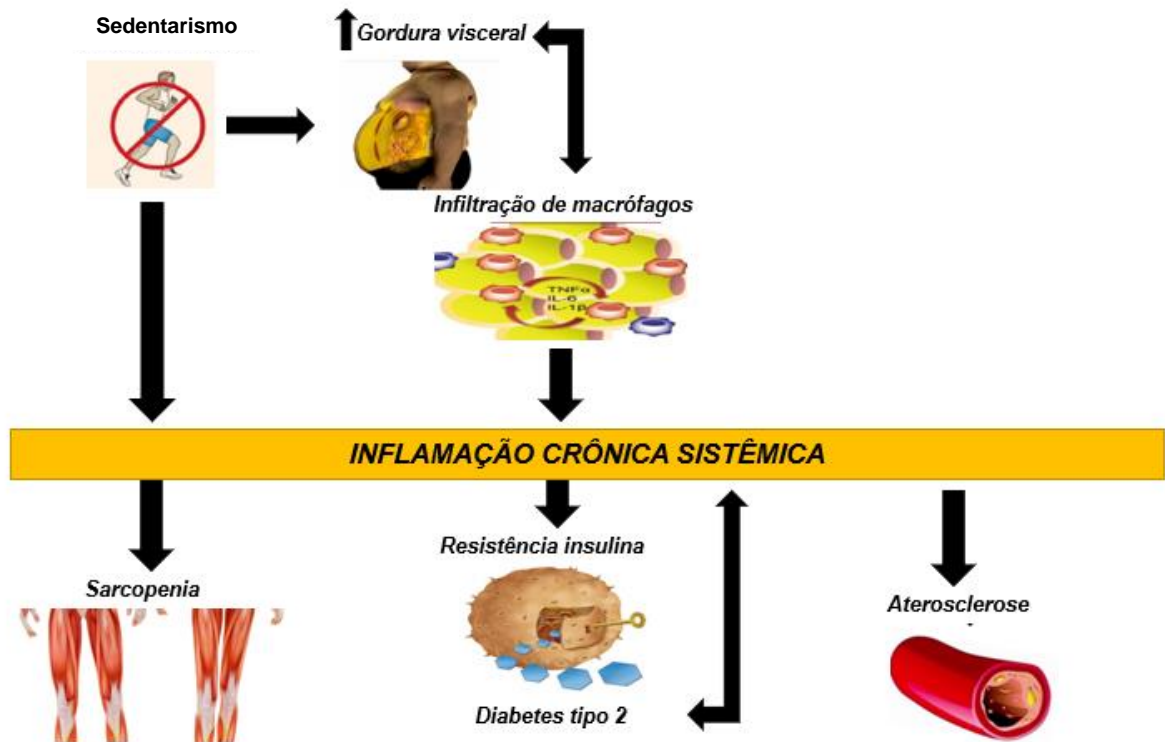


Figura 5: Associação entre sedentarismo, inflamação e risco de DCV

Adaptado de Pedersen, 2017 (46).

## 2- HIPÓTESE

Baseado no exposto acima, hipotetizamos que uma sessão aguda de exercício físico aeróbio possa ter efeito sobre os biomarcadores de função renal e marcadores de inflamação nos pacientes com DRC (Figura 6)

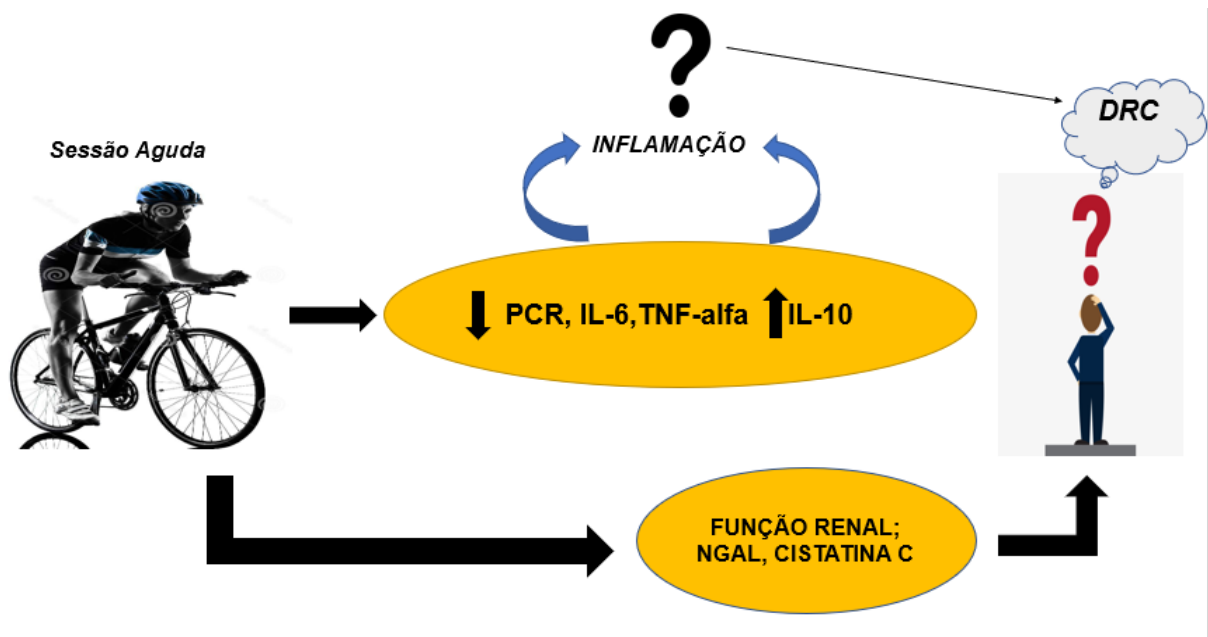


Figura 6: Desenho da hipótese do estudo (PINTO, W. P).

### **3- OBJETIVO**

Avaliar o efeito de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre marcadores de inflamação PCR, TNF-alfa, IL-6, IL-10 e biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina C, no paciente com doença renal crônica (DRC) não dialítico.

## 4- MATERIAS E MÉTODOS

### 4.1. Casuística

Para determinar o tamanho da amostra inicial o cálculo amostral foi realizado com nível de confiança de 95%, margem de erro de 5% e um score z de 1,96, que indicou a necessidade de 80 indivíduos para o estudo, entretanto devido à falta de aderência dos indivíduos com DRC ao treinamento, e a perda de seguimento após a realização do teste ergométrico inicial para determinar a potência pulmonar dos voluntários iniciamos o estudo com 10 indivíduos em cada grupo. Reforçando a importância de dar seguimento ao presente estudo, após consultar dados disponíveis na literatura concluímos que existem apenas 2 trabalhos que analisaram os efeitos do exercício agudo nesta população utilizando em média um N de 12 voluntários. Lau *et al.*, 2015<sup>(47)</sup> (n = 9) e Viana *et al.*, 2014<sup>(22)</sup> (n = 15). Portanto foram selecionados 10 indivíduos com DRC e 10 indivíduos saudáveis com função renal normal de ambos os sexos, recrutados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Após passar por uma triagem pré-participação e serem informados das avaliações e procedimentos, os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os indivíduos com DRC e com função renal normal foram pareados por sexo, idade e índice de massa corporal e foram preparados e direcionados para a participação nas sessões de avaliação das respostas à sessão de exercício aeróbio.

#### 4.1.1. Critérios de inclusão

Pacientes com DRC: Idade  $\geq 18$  anos e  $\leq 70$  anos; *Clearance* de Creatinina entre 30 a 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; IMC abaixo de 35 Kg/m<sup>2</sup>; PAS e PAD abaixo de 160 e 105 mmHg, respectivamente e ausência de infecção ou inflamação no último mês, problemas osteomioarticulares, cardiovasculares que impeçam a prática do exercício aeróbio.

Indivíduos com função renal normal: Idade  $\geq 18$  anos e  $\leq 70$  anos; *Clearance* de Creatinina normal ( $> 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>); IMC abaixo de 35 Kg/m<sup>2</sup>; PAS e PAD abaixo de 140 e 90 mmHg, respectivamente e ausência de infecção ou inflamação no

último mês, problemas osteomioarticulares, cardiovasculares que impeçam a prática do exercício aeróbio.

#### 4.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os indivíduos que apresentaram nas avaliações iniciais arritmias complexas ou isquêmicas durante o teste de esforço que contraindicaram a realização do exercício, ou modificaram o tratamento medicamentoso durante o período de testes.

### **4.2. Triagem Pré Participação**

#### 4.2.1. Avaliação Clínica

Todos os indivíduos foram previamente avaliados por um médico do ambulatório de DRC do HCFMUSP, com o auxílio de um pesquisador vinculado ao projeto. Nesta triagem, foram levantados o histórico de saúde e o uso de medicamentos. Os indivíduos que preencheram esses critérios foram instruídos a não modificar a medicação (tipo e dose) e também a não pararem de usá-la durante todo o estudo.

#### 4.2.2. Teste ergométrico

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

Os indivíduos foram instruídos a fazer uma refeição leve duas horas antes do teste e a não ingerir, neste dia, nenhum alimento que contenha cafeína ou outra substância que possa alterar a função cardiovascular. Além disso, foram instruídos a não realizar exercícios físicos nas 48 horas que antecederam o teste, e a não ingerirem álcool nas 24h precedentes.

O teste foi iniciado com a execução de um eletrocardiograma de repouso (Cardioperfect, MD) com o registro simultâneo das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVF, aVR, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Em seguida, o esforço foi realizado seguindo-se um protocolo escalonado com incremento de 30 Watts a cada 3 min até a exaustão. Os critérios adotados para a interrupção do teste foram os seguintes: cansaço físico



intenso (caracterizado pela impossibilidade do voluntário em manter a velocidade de 60 rotações por minuto), problemas de saúde que impedissem a continuidade do teste como, por exemplo, PAS maior que 260mmHg e/ou PAD maior que 120mmHg ou ainda alterações eletrocardiográficas relacionadas a doenças cardiovasculares, seguindo-se as recomendações das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (2010).

Durante o teste, a FC e a onda eletrocardiográfica foram continuamente monitoradas e registradas ao final dos 3 min de repouso sentado e a cada 3 min durante o teste. A PA foi medida pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, imediatamente antes do registro da FC. O consumo de oxigênio foi continuamente medido a cada ciclo respiratório por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX - ULTIMA™).

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

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

### **4.3. Intervenções nas Sessões experimentais**

#### **4.3.1. Sessão de Exercício**

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

### **4.4. Medidas nas Sessões experimentais**

#### **4.4.1. Dosagem de biomarcadores precoces de função renal, e marcadores inflamatórios**

Para a análise plasmática dos marcadores de função renal NGAL e Cistatina-C, e dos marcadores inflamatórios PCR, TNF-alfa, IL-6 e IL-10 amostras com 4 ml de sangue foram coletadas antes e após a sessão de exercício físico aeróbio e colocadas em um tubo com anticoagulante EDTA. Para a análise dos biomarcadores de função renal e marcadores inflamatórios foram utilizados kits de Elisa. Human C-reactive protein/CRP DuoSet R&D Systems USA Lote: 336754 (PCR); Quantikine Immunoassay Human IL-6 HS R&D Systems USA Lote: P144049 (IL-6); Quantikine Immunoassay Human TNF- $\alpha$  HS R&D Systems USA Lote: P141620 (TNF- $\alpha$ ); Quantikine Immunoassay Human IL-10 HS R&D Systems USA Lote: P105705 (IL-10); Quantikine Immunoassay Human Cystatin C R&D Systems USA Lote: 270844 (Cistatina C) e Quantikine Immunoassay Human Lipocalin-2/NGAL R&D Systems USA Lote: 271204 (NGAL).

#### **4.5. Análise estatística**

Os dados contínuos, e semi-contínuos foram inicialmente comparados com a curva normal pelo teste de Shapiro-Wilk, e as transformações matemáticas foram feitas quando necessário. Os dados paramétricos representados por média e desvio padrão, e os não paramétricos em mediana e (IQ25-75%). Os dados categóricos foram descritos em valores absolutos e em porcentagem da amostra total. Para analisar a diferença entre os grupos e as respostas do exercício sobre marcadores de inflamação e biomarcadores de função renal, foi utilizado o teste General Linear Model (GLM) para medidas repetidas (GRUPOS VS TEMPOS) sendo que a significância foi considerada quando o valor  $P < 0,05$ . O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e biomarcadores de função renal (PRÉ, e PÓS) exercício. O software estatístico utilizado foi o IBM SPSS STATISTICS 24.0.

## 5- RESULTADOS:

As características físicas e antropométricas dos grupos CONT e DRC são apresentados na Tabela 1. Podemos observar que houve distribuição normal nas variáveis de gênero, idade, IMC e eTFG. As variáveis HAS e DM não apresentaram distribuição normal entre os grupos CONT e DRC.

**Tabela 1:** Dados descritivos e demográficos da população estudada.

VARIÁVEIS	CONTROLE = 10	DRC = 10	P
<b>GÊNERO (feminino)</b>	5 (50%)	6 (60%)	0,82
<b>IDADE</b>	48 ± 6	55 ± 6	0,18
<b>IMC</b>	23± 3	27 ± 4	0,60
<b>HAS</b>	0 (0%)	10 (100%)	0,001
<b>DM</b>	0 (0%)	8 (80%)	0,001
<b>eTFG</b>	ND	43 ± 9	0,26

Dados paramétricos apresentados em média ± DP. IMC = índice de massa corporal; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; eTFG = taxa de filtração glomerular estimada.

O efeito de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios e biomarcadores de função renal no grupo DRC, comparado ao grupo controle Pré e Pós exercício são apresentados na **Tabela 2**. Observamos que os pacientes com DRC Pré exercício apresentaram maiores níveis séricos de IL-6, TNF- $\alpha$ , Ngál e Cistatina C comparado ao grupo CONT. A IL-10 foi maior após a realização do exercício para ambos os grupos, porém com maior incremento no paciente com DRC. Também observamos maiores níveis de TNF- $\alpha$ , Ngál e Cistatina C após exercício no grupo com DRC.

**Tabela 2.** Efeito Pré e Pós exercício sobre os níveis séricos de IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR, NGAL e Cistatina C grupo DRC, comparado ao grupo controle.

VARIÁVEIS	CONT (N=10)		p#	DRC (N=10)		p*	p $\Delta$	p $\dagger$
	Pré	Pós		Pré	Pós			
IL6 pg/ml	1,4 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,5	0,56	2,1 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,4	0,2	0,001	0,11
IL10 pg/ml	28 (27– 38)	31 (30 - 43)	0,01	32 (29 – 40)	40 (31 – 46)	0,001	0,59	0,29
TNF- $\alpha$ pg/ml	5,6 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 0,9	0,9	7,4 $\pm$ 1,2	7,6 $\pm$ 1,2	0,7	0,003	0,001
PCR mg/l	0,6 (0,6 – 1,6)	0,6 (0,6 – 2,3)	0,2	1,7 (0,6 – 6,7)	1,8 (0,6 – 6,5)	0,9	0,07	0,08
Ngál ng/ml	0,4 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,9	0,9	6,7 $\pm$ 2,4	6,4 $\pm$ 2,1	0,4	<0,001	<0,001
Cist-C ng/ml	24 $\pm$ 11	29 $\pm$ 6	0,14	76 $\pm$ 22	81 $\pm$ 2	0,2	<0,001	<0,001

ANÁLISE: GENERAL LINEAR MODEL (GLM);

p#: PRÉ  $\neq$  PÓS CONT

p\*: PRÉ  $\neq$  PÓS DRC

p $\Delta$ : CONT PRÉ  $\neq$  DRC PRÉ

p $\dagger$ : CONT PÓS  $\neq$  DRC PÓS

Dados paramétricos apresentados em média  $\pm$  DP, e os não paramétricos em mediana e (IQ25-75%). IL-6 = interleucina 6; IL-10 = interleucina 10; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; PCR = proteína c reativa; NGAL = lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos; Cist-C = Cistatina c.

As correlações entre as variáveis IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR, NGAL e Cistatina C, Pré exercício são apresentas na **Tabela 3**. Podemos observar que existiu uma correlação positiva entre os biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina C, com o marcador inflamatório IL-6. IL-6 também se correlacionou positivamente com TNF-alfa e PCR. Cistatina C se correlacionou de forma positiva com TNF-alfa, enquanto IL-10 (anti-inflamatória) apresentou uma leve correlação com PCR.

**Tabela 3.** Correlação entre marcadores inflamatórios IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR e biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina c Pré Exercício.

	IL-6	TNF-alfa	IL-10	NGAL	CIST-C	PCR
IL-6 Sig. (P)	1	,55* ,01	,17 ,45	,59** ,006	,69** ,001	,51* ,02
TNF-alfa Sig. (P)	,55* ,01	1	,35 ,13	,33 ,16	,49* ,03	,29 ,21
IL-10 Sig. (P)	,17 ,45	,35 ,13	1	,04 ,85	,13 ,57	,46* ,04
NGAL Sig. (P)	,59** ,006	,33 ,16	,04 ,85	1	,81** ,000	,31 ,17
CIST C Sig. (P)	,69** ,001	,49* ,03	,13 ,57	,81** ,000	1	,37 ,10
PCR Sig. (P)	,51* ,02	,29 ,21	,46* ,04	,31 ,17	,37 ,10	1

IL-6 = interleucina 6; IL-10 = interleucina 10; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; PCR = proteína c reativa; NGAL = lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos; Cist-C = Cistatina c.

As correlações entre as variáveis IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR, NGAL e Cistatina C, Pós exercício são apresentas na **Tabela 4**. Podemos observar que após o exercício existiu uma correlação positiva entre os biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina C, com o marcador inflamatório TNF-alfa. Após o exercício PCR também se correlacionou positivamente com IL-10 e Cistatina C.

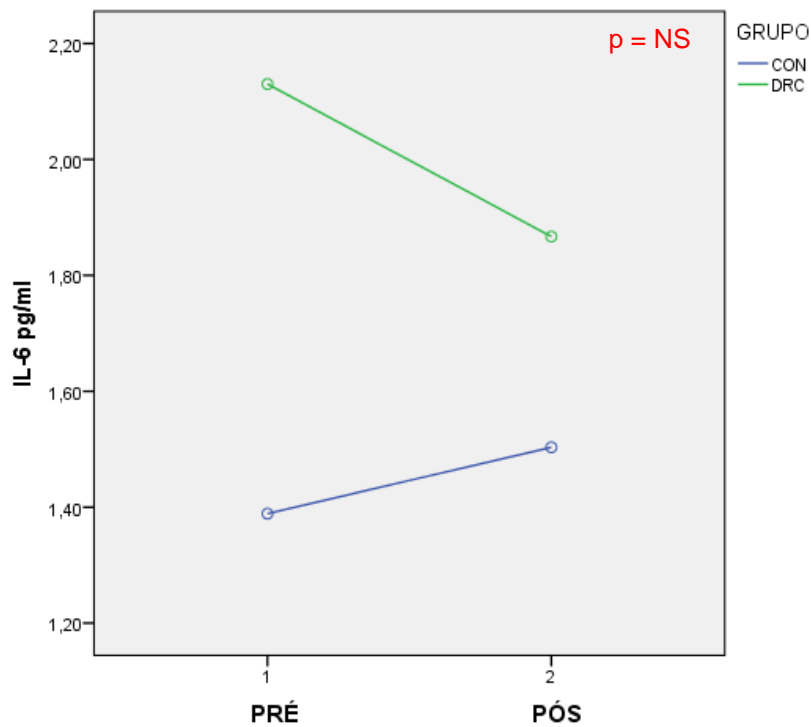
**Tabela 4.** Correlação entre marcadores inflamatórios IL-6, IL-10, TNF-alfa, PCR e biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina c Pós Exercício.

	IL-6	TNF-alfa	IL-10	NGAL	CIST-C	PCR
IL-6 Sig. (P)	1 ,40	,20 ,40	-,18 ,43	,39 ,09	,33 ,16	-,07 ,78
TNF-alfa Sig. (P)	,20 ,40	1	-,01 ,97	,68** ,001	,68** ,001	,41 ,08
Il-10 Sig. (P)	-,18 ,43	-,01 ,97	1	,07 ,77	,16 ,48	,48 ,03
NGAL Sig. (P)	,39 ,09	,68** ,001	,071 ,766	1	,87** ,000	,25 ,28
CIST C Sig. (P)	,33 ,16	,68** ,001	,16 ,48	,87** ,000	1	,48* ,04
PCR Sig. (P)	-,07 ,78	,41 ,08	,48* ,03	,25 ,29	,46* ,04	1

IL-6 = interleucina 6; IL-10 = interleucina 10; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; PCR = proteína c reativa; NGAL = lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos; Cist-C = Cistatina c.

As medidas de IL-6 Pré e Pós exercício comparando grupo controle com grupo DRC são apresentados no **Gráfico 1**. Após uma sessão de exercício físico aeróbio não observamos redução significativa sobre os níveis séricos de IL-6 nos grupos DRC e CONT  $p = NS$ .

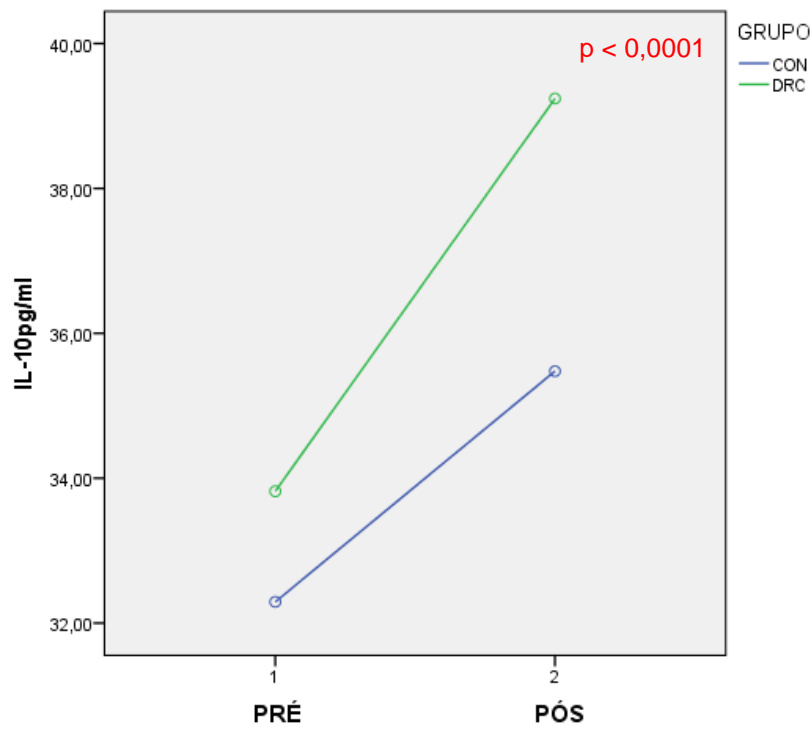
**Gráfico 1.** Medidas de IL-6 Pré e Pós exercício grupo CONT vs DRC.





As medidas de IL-10 Pré e Pós exercício comparando grupo controle com grupo DRC são apresentados no **Gráfico 2**. Após uma sessão de exercício físico aeróbio os níveis séricos de IL-10 estavam significativamente aumentados em ambos os grupos, DRC e CONT, porém mais acentuadamente no grupo DRC  $p < 0,0001$ .

**Gráfico 2.** Medidas de IL-10 Pré e Pós exercício grupo CON vs DRC



## 6- DISCUSSÃO:

No presente estudo, avaliamos os efeitos de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio sobre marcadores de inflamação e biomarcadores de função renal. Como esperado os biomarcadores de função renal NGAL e Cistatina C encontravam-se significativamente aumentados nos pacientes com DRC antes da sessão de exercício; refletindo lesão renal causada possivelmente pela fisiopatologia dos principais fatores de risco como HAS e DM presentes na população estudada. Entretanto, não observamos alteração significativa nos níveis destes marcadores após o exercício, indicando que uma sessão de exercício não foi capaz de modular a função renal nestes pacientes. Resultado semelhante foi descrito por Bongers *et al.*, 2017(10) que avaliaram o impacto do exercício de resistência de intensidade moderada, aguda e repetitiva.

A perda da TFG e a concentração de toxinas urêmicas resultam na ativação de resposta inflamatória mesmo em estágios pré-dialíticos; em conjunto, estes fatores contribuem para a ativação da resposta inflamatória nesta população. De fato, observamos que os pacientes antes do exercício, apresentaram níveis elevados de IL-6 e TNF- $\alpha$  comparados aos indivíduos sem DRC e que estes marcadores se correlacionaram de forma positiva com os marcadores de lesão renal. Corroborando com nossos resultados, mas em pacientes com perda de função renal aguda; Junglee *et al.*, 2013 (48) também observaram que níveis aumentados de IL-6 se correlacionou positivamente com NGAL.

Após o exercício agudo, observamos que não houve redução nos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ , NGAL e Cistatina C em nenhum dos grupos estudados. Entretanto, houve uma correlação muito maior após o exercício entre TNF- $\alpha$ , NGAL e Cistatina C comparado ao pré-exercício. Estes resultados sugerem que uma sessão de exercício físico aeróbio em indivíduos não treinados pode sobrecarregar a filtração glomerular, observada pelo aumento da Cistatina C pós-exercício e resultar em um ambiente pró inflamatório momentâneo, exemplificado pelo aumento da PCR e de TNF- $\alpha$ , embora este último não tenha sido significativo. Entretanto, resultados diferentes foram observados no estudo de Liao *et al.*, 2016(49) que investigaram os efeitos de 20 minutos de ciclismo intradialítico, concluindo que após 3 meses de exercício, os pacientes apresentaram diminuição significativa nos níveis de IL-6 e PCR. Por sua

vez, Dungey *et al.*, 2015(50) não observaram efeito de 30 min de exercício de cicloergômetro durante a hemodiálise sobre níveis séricos de IL-6, TNF- $\alpha$  ou IL-1Ra comparado à hemodiálise em repouso. Adicionalmente, de acordo com os nossos resultados Dungey *et al.*(51) em outro estudo, não observaram efeito de um programa de exercícios aeróbio intradialítico por 6 meses sobre IL-6, PCR e TNF- $\alpha$  comparado aos pacientes que não se exercitaram. Assim, parece que o efeito de exercício sobre a modulação dos marcadores pró-inflamatório é dependente da duração do exercício e do estágio da DRC.

Por outro lado, neste estudo, a única sessão de 45 minutos de exercício físico aeróbio foi capaz de aumentar os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 significativamente em ambos os grupos (CONT e DRC), porém mais acentuadamente no grupo DRC; sugerindo que uma sessão aguda de exercício físico aeróbio poderia atenuar a inflamação por induzir um aumento da citocina anti-inflamatória IL-10. Semelhantemente a Viana *et al.*, 2014 (22) que também observaram aumento da IL-10 após exercício agudo em pacientes com DRC. Dorneles *et al.*, 2016 (52) também relataram uma elevação progressiva nos níveis de IL-10 imediatamente e 30 minutos após sessão aguda de exercício, mas em indivíduos obesos e com sobrepeso. Embora nossos resultados estejam de acordo com os relatos descritos anteriormente, não pudemos observar que o aumento da IL-10 teve impacto na diminuição da IL-6 ou TNF- $\alpha$  ou teve correlação negativa entre eles. Vale lembrar que para a IL-10 ter seu papel anti-inflamatório é necessário que sua concentração seja pelo menos 10 – 20 vezes maior as citocinas pró-inflamatórias (53).

Observamos que a IL-6 teve uma tendência a menor concentração pós exercício, mas sem diferenças estaticamente significantes. É possível que isto tenha sido resultado da limitação do nosso estudo em relação ao tamanho amostral. Entretanto, poucos estudos analisaram os efeitos agudos do exercício aeróbio em pacientes com DRC. Este é o primeiro relato sobre o efeito do exercício físico aeróbio agudo sobre o aumento da IL-10, sugerindo que uma única sessão de exercício aeróbio é segura e pode contribuir para um efeito anti-inflamatório nesta população. Entretanto, é necessário que está hipótese seja confirmada com um número maior de pacientes com DRC.

## **7- CONCLUSÃO:**

- O presente estudo concluiu que pacientes com DRC apresentam maiores níveis de inflamação, quando comparados a indivíduos com função renal normal, observado pela diferença significativo no nível de IL-6 e TNF- $\alpha$ .
- Uma sessão aguda de exercício físico aeróbio foi capaz de aumentar significativamente a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10 tanto em pacientes com função renal normal e em pacientes com doença renal crônica (DRC); entretanto não é possível inferir se este aumento teria impacto na modulação da inflamação.

## 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira RMdP, Batista MA, Meira AdS, Oliveira MPd, Kusumota L. Quality of life of elderly people with chronic kidney disease in conservative treatment. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70:851-9.
2. Ataei N, Ameli S, Yousefifard M, Oraei A, Ataei F, Bazargani B, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Cystatin C in Early Detection of Pediatric Acute Kidney Injury; a Diagnostic Accuracy Study. *Emergency*. 2018;6(1):e2.
3. Pereira ERS, Pereira AdC, Andrade GBd, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2016;38:22-30.
4. Zaman SB. Detection of Chronic Kidney Disease by Using Different Equations of Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Cureus*. 2017;9(6):e1352.
5. Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACS. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33:351-64.
6. Nascimento LCdA, Coutinho ÉB, Silva KNGd. Efetividade do exercício físico na insuficiência renal crônica. *Fisioterapia em Movimento*. 2012;25:231-9.
7. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33:93-108.
8. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56:248-53.
9. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Netto MVdP, Thome FS, Souza E, et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014;36:63-73.
10. Bongers CCWG, Alsady M, Nijenhuis T, Hartman YAW, Eijsvogels TMH, Deen PMT, et al. Impact of acute versus repetitive moderate intensity endurance exercise on kidney injury markers. *Physiological Reports*. 2017;5(24):e13544.
11. Linz D, Hohl M, Dobrev D. Can cystatin C-based estimated glomerular filtration rate help to guide individualized risk factor modification programs? *International Journal of Cardiology Heart & Vasculature*. 2018;19:100-1.
12. Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, Lieske JC, Larson TS, Leung N. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports*. 2018;3(2):337-42.
13. Strazzulla A. Evolution of glomerular filtration rates and neutrophil gelatinase-associated lipocalin during treatment with direct acting antivirals. 242018. p. 151-62.
14. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci*. 182017.
15. Introcaso G, Nafi M, Bonomi A, L'Acqua C, Salvi L, Ceriani R, et al. Improvement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin sensitivity and specificity by two plasma measurements in predicting acute kidney injury after cardiac surgery. *Biochemia medica*. 2018;28(3):030701-.

16. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1702.
17. Xiang D, Zhang H, Bai J, Ma J, Li M, Gao J, et al. Clinical application of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):7172-81.
18. van der Heijden RA, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK, Kleemann R, Nguyen TQ, et al. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Scientific Reports*. 2015;5:16474.
19. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):505-21.
20. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1143-211.
21. Mohammadi HR, Khoshnam MS, Khoshnam E. Effects of Different Modes of Exercise Training on Body Composition and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Middle-aged Men. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;9:9.
22. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2121-30.
23. Kingma JG, Simard D, Rouleau JR, Drolet B, Simard C. The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2017;4(4):21.
24. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1039.
25. Silva FOCd, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. 2011;13:320-8.
26. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):84-92.
27. Baracho NCdV, Silveira KDd, Rocha NP, Cordeiro TM, Feracin V, Pereira RM, et al. Urinary cytokine profiles according to the site of blockade of the renin-angiotensin system in nephrectomized rats. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2017;39:108-18.
28. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-18.
29. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martín-Cleary C, et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: “Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son”. *Toxins*. 2017;9(4):114.
30. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:569831.
31. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(11-12):785-93.
32. Kaspar F, Jelinek HF, Perkins S, Al-Aubaidy HA, deJong B, Butkowski E. Acute-Phase Inflammatory Response to Single-Bout HIIT and Endurance Training: A Comparative Study. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:5474837.

33. Elias RGM, Farias JPd, Faria WFd, Stabelini Neto A, Silva CCd, Rinaldi W. EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. *Revista da Educação Física / UEM*. 2015;26:633-45.
34. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(1):14-20.
35. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ*. 38. Bethesda, MD2014. p. 296-307.
36. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(6):1087-99.
37. Cavalcante PAM, Gregnani MF, Henrique JS, Ornellas FH, Araújo RC. Aerobic but not Resistance Exercise Can Induce Inflammatory Pathways via Toll-Like 2 and 4: a Systematic Review. *Sports Medicine - Open*. 2017;3:42.
38. Rea IM. Towards ageing well: Use it or lose it: Exercise, epigenetics and cognition. *Biogerontology*. 2017;18(4):679-91.
39. Highton PJ, Neale J, Wilkinson TJ, Bishop NC, Smith AC. Physical activity, immune function and inflammation in kidney patients (the PINK study): a feasibility trial protocol. *BMJ Open*. 2017;7(5):e014713.
40. Bohm CJ, Storsley LJ, Hiebert BM, Nelko S, Tangri N, Cheskin LJ, et al. Impact of Exercise Counseling on Physical Function in Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2018;5:2054358117753615.
41. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13:108-15.
42. Rogan A, McCarthy K, McGregor G, Hamborg T, Evans G, Hewins S, et al. Quality of life measures predict cardiovascular health and physical performance in chronic renal failure patients. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0183926.
43. Johansen KL, Painter P. Exercise in Individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(1):126-34.
44. Böhm J, Monteiro MB, Andrade FP, Veronese F, Thomé FS. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2017;39:172-80.
45. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, de Greef MHG, Gans ROB, van der Heide JJH, et al. Low Physical Activity and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Renal Transplant Recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(4):898-905.
46. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47(8):600-11.
47. Lau KK, Obeid J, Breithaupt P, Belostotsky V, Arora S, Nguyen T, et al. Effects of acute exercise on markers of inflammation in pediatric chronic kidney disease: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(4):615-21.
48. Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, Fortes MB, Jibani MM, Lemmey AB, et al. Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(6):F813-20.
49. Liao MT, Liu WC, Lin FH, Huang CF, Chen SY, Liu CC, et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27).

50. Dungey M, Bishop NC, Young HML, Burton JO, Smith AC. The Impact of Exercising During Haemodialysis on Blood Pressure, Markers of Cardiac Injury and Systemic Inflammation - Preliminary Results of a Pilot Study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2015;40(6):593-604.
51. Dungey M, Young HML, Churchward DR, Burton JO, Smith AC, Bishop NC. Regular exercise during haemodialysis promotes an anti-inflammatory leucocyte profile. *Clinical Kidney Journal*. 2017:sfx015-sfx.
52. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PRT, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight–obese individuals. *Cytokine*. 2016;77:1-9.
53. Dalboni MA, Quinto BMR, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durão M, Jr., et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clinical and experimental immunology*. 2013;173(2):242-9.



## 9- ANEXOS:

### Parecer consubstanciado do CEP

<p><b>FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP</b></p> 								
<p><b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> Elaborado pela Instituição Coparticipante</p>								
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p> <p><b>Título da Pesquisa:</b> Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio no fluxo sanguíneo renal e periférico de pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo do gene da ECA.</p> <p><b>Pesquisador:</b> Tais Tinucci</p> <p><b>Área Temática:</b></p> <p><b>Versão:</b> 1</p> <p><b>CAAE:</b> 33073413.6.3001.0065</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> UNIVERSIDADE DE SAO PAULO</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p>								
<p><b>DADOS DO PARECER</b></p> <p><b>Número do Parecer:</b> 797.505</p> <p><b>Data da Relatoria:</b> 17/09/2014</p> <p><b>Apresentação do Projeto:</b> Trata-se de um estudo de corte transversal onde 108 pacientes renais crônicos(DRC) e 108 controles serão submetidos a um teste ergométrico e dosagem de angiotensina e de um SNP.</p> <p><b>Objetivo da Pesquisa:</b> Avaliar, em pacientes com DRC – estágio II e III (clearance de creatinina entre 30 a 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e em indivíduos saudáveis, o efeito de uma sessão de exercício aeróbico sobre o fluxo sanguíneo renal e periférico, sobre o sistema renina-angiotensina e sobre a modulação simpática cardiovascular, considerando a possível influência dos genótipos II e DD do gene da ECA.</p> <p><b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b> Riscos mínimos</p> <p><b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b> Já aprovada pelo comitê de ética da Faculdade de Educação Física.</p> <p><b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b> Termos adequados</p> <p><b>Recomendações:</b> Este projeto tem pacientes do hospital das Clínicas e deveria também ser encaminhado a</p>								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="font-size: small;">Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36</td> <td style="font-size: small;">CEP: 01.248-903</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Bairro: PACAEMBU</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">UF: SP Município: SAO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Telefone: (11)3893-4401</td> <td style="font-size: small;">E-mail: cep.fm@usp.br</td> </tr> </table>	Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36	CEP: 01.248-903	Bairro: PACAEMBU		UF: SP Município: SAO PAULO		Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br
Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36	CEP: 01.248-903							
Bairro: PACAEMBU								
UF: SP Município: SAO PAULO								
Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br							

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 757.505

CAPPESQ.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador deverá incluir o hospital das clínicas entre os centros para que o projeto possa ser avaliado pelo CEP do Hospital.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado

SAO PAULO, 19 de Setembro de 2014

---

Assinado por:  
Paulo Euripedes Marchiori  
(Coordenador)