

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E VIDA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR  
MESTRADO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

ANDRESSA NUNES SANTOS

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS NA REABILITAÇÃO DAS FÍSTULAS  
ARTERIOVENOSAS EM PACIENTES QUE REALIZAM HEMODIÁLISE.

Porto Alegre

2022

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

ANDRESSA NUNES SANTOS

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS NA REABILITAÇÃO DAS FÍSTULAS  
ARTERIOVENOSAS EM PACIENTES QUE REALIZAM HEMODIÁLISE.

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo  
Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Alberto da Silva Melo.

Co-orientadores: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Elizabeth Figueiredo e Prof. Dr. Jarbas de Oliveira.

Pesquisador associado prof. Júlio Cesar Marques de Lima

Porto Alegre

2022

## Ficha Catalográfica

S237e Santos, Andressa Nunes

Efeitos de um programa de exercícios na reabilitação das fístulas arteriovenosas em pacientes que realizam hemodiálise / Andressa Nunes Santos. – 2022.

49.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Alberto da Silva Melo.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Elizabeth Figueiredo.

Coorientador: Prof. Dr. Jarbas de Oliveira.

I. Doença renal crônica. 2. Reabilitação. I. Melo, Denizar Alberto da Silva.  
II. Figueiredo, Ana Elizabeth. III. Oliveira, Jarbas de. IV. Título.

ANDRESSA NUNES SANTOS

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS NA REABILITAÇÃO DAS FÍSTULAS  
ARTERIOVENOSAS EM PACIENTES QUE REALIZAM HEMODIÁLISE.

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo  
Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.  
Área de concentração: Biofísica Celular e Molecular.

Aprovada em: 31 de março de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Régis Gemerasca Mestriner

---

Prof. Dr. Fernanda Bordignon Nunes

---

Prof. Dr. Clarissa Neto Blattner

Porto Alegre

2022

Dedico esta dissertação aos meus pais, Celma e Denis, por me ensinarem que força e sensibilidade não são paradoxais. Ao encorajar cada passo que eu sonhei naminha trajetória vocês me fizeram acreditar que tudo é possível.

Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

A minha querida amiga Vera Maria Schroeder, pois foi o fósforo que proporcionou acender essa fogueira do conhecimento chamada Mestrado.

Ao meu dedicado, atencioso e bem-humorado esposo Felipe Carlosso, por levantar o meu astral nos momentos de desânimo e dividir comigo a indignação dos momentos frustrantes. Como diria Frida Kahlo, *“eu te amo mais que a minha própria pele”*.

À Dra. Luciana Berlim Maciel, que através da sua competência e sensibilidade, possibilitou que essa etapa da minha trajetória ocorresse com o máximo de estabilidade emocional possível.

Aos meus cunhados e minha concunhada que são minha segunda família, pois sempre me incentivam e estão dispostos a ajudar e, em especial, a minha querida sogra Ivana Beatriz Cunha dos Santos pelo carinho e preocupação constantes.

Ao meu filhotinho Noah, por ser uma nuvenzinha saltitante que alegrou até os meus piores dias.

Ao meu orientador Dr. Denizar Alberto Melo da Silva e meus co-orientadores Dr<sup>a</sup>.

Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo e Dr. Jarbas de Oliveira.

We are all stories in the end, but what's  
important is we make it a good one.

(Doctor Who)

## Sumário

1.	LISTA DE SIGLAS.....	9
2.	RESUMO .....	11
3.	ABSTRACT .....	11
4.	INTRODUÇÃO .....	13
4.1.	Doença Renal Crônica .....	13
4.2.	Perfil Inflamatório em pacientes com DRC G5 .....	14
4.3.	Fístula Arteriovenosa.....	15
4.4.	Fístula Arteriovenosa e disfuncionalidade .....	16
4.5.	O papel bioquímico na maturação da FAV .....	17
4.5.1.	Fluxo na maturação da FAV.....	17
4.5.2.	Óxido Nítrico na maturação da FAV .....	17
4.5.3.	Estresse oxidativo na maturação da FAV.....	19
4.5.4.	Metaloproteinases na maturação da FAV .....	20
4.6.	Fatores de crescimento na maturação da FAV.....	20
4.7.	O papel do exercício na FAV .....	21
5.	OBJETIVO GERAL.....	24
5.1.	Objetivos específicos .....	24
6.	REFERÊNCIAS .....	24
7.	ARTIGO CIENTÍFICO .....	29
7.1.	Resumo.....	29
7.2.	Introdução.....	30
7.3.	Metodologia .....	32
7.3.1.	Protocolo Experimental.....	33
7.3.2.	Análise estatística.....	35
7.3.3.	Resultados .....	35
7.4.	Discussão .....	41
7.5.	Referências Bibliográficas .....	44
8.	DISCUSSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46



## 1. LISTA DE SIGLAS

CAT	Catalase
CO	Monóxido de Carbono
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
EROS	Espécies Reativas ao Oxigênio
FAV	Fístula Arteriovenosa
FPM	Força de Preensão Manual
GC	Grupo Controle
GCa	Guanilato Ciclase
GIHI	Grupo Intervenção Hand Grip Instrumentalizado
GIHM	Grupo Intervenção Hand Grip Manual
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclica
GSH	Glutathiona reduzida
GTP	Guanosina Trifosfato
HD	Hemodiálise
HNI	Hiperplasia Neointima
HO-1	Heme Oxigenase 1
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
MAPKs	MAP Quinases

MCP-1	Proteína 1 Químioatraente de Monócitos
MEC	Matriz Extra Celular
MMP-2	Metaloproteinase 2
MMP-9	Metaloproteinase 9
MMPs	Metaloproteinases
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NFK	National Kidney Foundation
NHA	N-hidroxi-L-arginina
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
PCR	Proteína C Reativa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Planquetas
SBN	Soeciedade Brasileira de Nefrologia
SOD	Superóxido Dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFG $\beta$ 1	Fator de Crescimento Transformante
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

## 2. RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública. Complicações no acesso vascular têm sido a maior causa de hospitalizações em pacientes com DRC em diálise, com uma alta taxa de mortalidade. Pacientes que realizam HD por FAV têm redução de 81% no risco de morte e há muitas evidências de que o exercício auxilia no aumento do diâmetro dos vasos em torno da fístula e na melhora do fluxo sanguíneo.

**Objetivo:** avaliar os efeitos da implementação de um programa de exercícios (PE) para pacientes com DRC que realizavam HD e possuíam FAV disfuncionais.

**Metodologia:** os pacientes foram divididos em três grupos: GC (grupo controle), GIHM (Grupo Intervenção Handgrip Manual) e GIHI (Grupo Intervenção Handgrip Instrumentalizado) e participaram de um protocolo de exercícios para reabilitação da FAV. Todos os grupos foram avaliados antes e depois do período de estudo com os seguintes parâmetros: dinamometria da preensão manual, estresse oxidativo, perimetria do antebraço e ecografia da FAV para medir o calibre dos vasos, velocidade e volume do fluxo sanguíneo.

**Resultados:** Aumento do Kt/V no grupo HM quando comparado início e fim do protocolo e tendência de aumento no HM quando comparado ao GC. Aumento do fluxo sanguíneo na FAV tanto no grupo HM quando comparado início e final, quanto no HI quando comparado aos outros dois grupos. Aumento da catalase no grupo HI quando comparado aos demais e redução da glutatona; diversas tendências de aumento em outras variáveis.

**Conclusão:** Apesar da baixa adesão dos pacientes, o protocolo proposto mostrou-se eficiente pois foi possível observar melhora no fluxo sanguíneo, Kt/V e carga de trabalho nos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Hemodiálise, Fístula arteriovenosa, Exercício

## 3. ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is a significant public health issue. Vascular access complications have been the leading cause of hospitalizations in patients with CKD on dialysis, with a high mortality rate. Patients undergoing HD via AVF experience an 81% reduction in mortality risk, and there is substantial evidence that exercise aids in increasing the diameter of vessels around the fistula and improving blood flow.

**Objective:** To evaluate the effects of implementing an exercise program (EP) for patients with CKD undergoing HD with dysfunctional AVFs.

**Methodology:** Patients were divided into three groups: Control Group (CG), Manual Handgrip Intervention Group (MHIG), and Instrumentalized Handgrip Intervention Group (IHIG). All groups participated in an exercise protocol for AVF rehabilitation. All groups were assessed before and after the study period, using the following parameters: manual grip dynamometry, oxidative stress, forearm perimetry, and AVF ultrasound to measure vessel diameter, blood flow velocity, and volume.

**Results:** Increased Kt/V in the MHIG when comparing baseline and post-protocol, with a trend towards increased values compared to the CG. Increased blood flow in the AVF both in the MHIG when comparing baseline and post-protocol, and in the IHIG when compared to the other two groups. Increased catalase levels in the IHIG compared to the other groups, and reduced glutathione levels; several trends towards increased values in other variables.

**Conclusion:** Despite low patient adherence, the proposed protocol proved to be effective, as improvements in blood flow, Kt/V, and workload were observed.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Arteriovenous Fistula, Exercise.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC), é considerada um problema de saúde pública. Na década de 90 ocupava a 27ª posição entre as maiores causas de morte no mundo e subiu para a 18ª posição em 2010, com um crescimento de 8% de pacientes dialisados ao ano, sendo os principais fatores de risco a hipertensão, o diabetes e a obesidade (1–3). No Brasil estes dados são semelhantes, com aumento de 3% dos pacientes dialisados ao ano. Aproximadamente 34% da DRC está relacionada à hipertensão e 31% à diabetes (4).

A DRC é definida como anormalidades na estrutura e na função renal por mais de três meses, com implicações para a saúde. É classificada através da taxa de filtração glomerular de creatinina (TFG) que é avaliada através de um cálculo feito de acordo com dosagem de creatinina sérica, produto da degradação de proteína muscular, que indica a TFG, levando ainda em consideração para o cálculo a idade, gênero e etnia. Altos níveis séricos de creatinina indicam redução da TFG, sendo, com resultado da TFG inferior a 90 mL/min.1,73 m<sup>2</sup>, classificada em cinco graus (G1-G5). Outro fator levado em consideração é a taxa de albumina na urina, sendo considerados três graus de acometimento (A1-A3), conforme a tabela abaixo (Fig.1):

				Categorias de albuminúria persistentes, descrição e taxa.		
				A1	A2	A3
				normal a leve diminuição	moderada diminuição	severa diminuição
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
TGF categorias (mL/min.1,73 m <sup>2</sup> ), descrição e taxa	G1	normal ou alta	≥90			
	G2	leve diminuição	60-89			
	G3a	leve a moderada diminuição	45-59			
	G3b	moderada diminuição	30-44			
	G4	severa diminuição	15-29			
	G5	falha renal	<15			

Fig. 1 – Classificação e estadiamento da DRC (TFG – taxa de filtração glomerular. Adaptado de KDIGO (5).

O estágio final da DRC (G5) no qual os rins deixam de funcionar permanentemente, deverá aumentar sua prevalência nos próximos anos, por estar fortemente relacionado à diabetes mellitus, às doenças cardiovasculares, à obesidade e ao envelhecimento da população global (1). O tratamento da DRC G5 é realizado através de transplante ou diálise. Como o número de órgãos disponível para transplantes é limitado, a diálise é o tratamento mais utilizado nestes pacientes. Esta é realizada mais comumente através da hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP). No entanto, em comparação com os pacientes transplantados, os que realizam diálise apresentam maiores índices de mortalidade, pior qualidade de vida, alta prevalência de depressão e ansiedade (6,7).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), no ano de 2017 haviam 758 unidades de diálise ativas registradas, destas 38,4% (251) participaram do censo sobre pacientes com DRC em diálise, que incluiu 48.596 pessoas, destes 82% realizam o tratamento pelo Sistema Único de Saúde – SUS. A maior parte destes pacientes têm entre 20 e 75 anos. Em relação à forma de tratamento 91,8% realizam hemodiálise (HD) e 6,9% diálise peritoneal (DP) (4).

#### **4.2. Perfil Inflamatório em pacientes com DRC G5**

A literatura vem demonstrando que o aumento dos níveis inflamatórios está diretamente relacionado com o decréscimo da função renal e aumento da albuminúria (8). Cohen et al. em um estudo de coorte descreveu um padrão pró-inflamatório em pacientes no último estágio de DRC, com elevados níveis de IL-1, IL6 e TNF- $\alpha$  e baixos níveis de citocinas anti-inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-12 e IL-15 comparado a sujeitos sem DRC (9). Além disso, a proteína C reativa (PCR), também presente em altos níveis em pacientes hemodialíticos, se mostrou um preditor de mortalidade de alta precisão, tanto quanto a albuminúria, embora a IL-6 seja considerada um melhor preditor dentre as proteínas inflamatórias (8).

A causa da inflamação nesses pacientes é creditada a múltiplos fatores, dentre eles a própria doença primária, a uremia por si só – que também aumenta o estresse oxidativo – genética, dieta, estilo de vida e ambiente, mostrando a influência de fatores epigenéticos, e a redução do *clearance* renal, embora também haja o aumento da produção de citocinas inflamatórias. Outrossim, a acidose metabólica também contribui para esse padrão inflamatório, além de quadros infecciosos e eventos trombóticos aos quais esses pacientes são mais propensos. Sabe-se que, a própria infamação periodontal crônica, comum em pacientes em HD, está associada ao aumento sistêmico da inflamação (8). Hemodiálise

Na HD a filtração do sangue ocorre por uma circulação extracorpórea através de uma máquina de HD, esta possui um dialisador em seu centro que contém uma membrana semipermeável e um dialisato, ou seja, uma solução dialisante, composta de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ), cloreto de sódio (NaCl), ácido concentrado e água

desmineralizada. O processo ocorre através de difusão de moléculas pela membrana semipermeável do meio hipertônico (mais concentrado) para o meio hipotônico (menos concentrado), realizando assim a eliminação de toxinas, impurezas e o excesso de líquido ao longo de um gradiente de concentração eletroquímica (10). Além disso, a filtração ocorre através de um fluxo contra corrente, no qual o fluxo sanguíneo está em uma direção e o dialisato está na direção oposta, assim a membrana semipermeável permite que as proteínas e células sanguíneas permaneçam no indivíduo.

A execução da sessão de HD ocorre da seguinte forma: por um primeiro acesso vascular o sangue é retirado do paciente e introduzido na máquina de HD, onde atravessa inicialmente um monitor de pressão sanguínea, posteriormente é direcionado para uma bomba de heparina que pode estar ativa ou não, de acordo com a orientação médica, passa por uma solução salina isotônica a fim de prevenir complicações como câimbras, cruza novamente por um monitor de pressão e finalmente entra no dialisador. Após a filtração no dialisador o sangue tem a pressão novamente mensurada e é submetido a um monitor de bolhas para finalizar o processo retornando ao paciente pelo segundo acesso vascular.

O objetivo principal da HD é, portanto, eliminar o excesso de metabólitos no sangue e corrigir distúrbios hidroelétricos, substituindo assim, parcialmente, a função renal. O tratamento tem a duração de 3-4 horas, pois quanto maior o tamanho da molécula mais lenta é sua taxa de difusão na membrana semipermeável, é realizado normalmente três vezes por semana (1). Quanto ao acesso vascular, este pode ser cateter de Permcath, mais utilizados em casos de início não planejado na terapia renal substitutiva ou fístula arteriovenosa (FAV) nos casos em que há planejamento. A FAV é considerada o padrão ouro como acesso vascular, por ser segura e efetiva e de maior durabilidade.

#### **4.3. Fístula Arteriovenosa**

A FAV consiste em uma anastomose entre uma veia e uma artéria, geralmente a veia cefálica (que converge para a veia axilar, mas também podem ser usadas as veias basílica, ulnar e a veia axilar, esta última caso a anastomose seja feita a nível mais proximal) e artéria braquial (em sua porção proximal ou após a ramificação na artéria radial), através da qual, após a maturação adequada, será puncionada para ligação à

máquina de HD, dessa forma o sangue é retirado da FAV, passa pelo dialisador e retorna para o paciente. A cirurgia para sua confecção é feita por um cirurgião vascular, com anestesia local, idealmente um mês antes do início do tratamento dialítico, sendo assim, indicada em casos de início planejado de terapia renal substitutiva.

O local preferencial para construção da FAV é o mais distal possível, para possibilitar, em caso de falha, a construção de um novo acesso, ela pode ser feita no

pulso, na porção distal do antebraço, meio do antebraço, na fossa cubital, porção distal do braço ou meio do braço, dependendo das condições em que se encontrem os vasos candidatos à anastomose, dentre os quais, os requisitos para a criação de uma FAV são: entrada de sangue desobstruída com um bom débito no vaso selecionado, diâmetro arterial superior a 2mm com a artéria superficializada, diâmetro venoso superior a 2,5mm e profundidade inferior a 1cm da pele. É importante que haja saída direta do fluxo sanguíneo venoso para as veias centrais.

Vários parâmetros clínicos ou por imagem podem ser utilizados para avaliar a maturação da FAV. Esta inclui aspectos como: diâmetro de no mínimo 6mm, fluxo sanguíneo maior do que 600mL, profundidade máxima de 0,6cm e visibilidade ao garroteamento (11).

#### **4.4. Fístula Arteriovenosa e disfuncionalidade**

O aumento da proporção de pacientes acima de 65 anos, diabéticos e com outras comorbidades têm impacto importante no número de pacientes com FAV funcional. Portanto, alguns problemas ainda são recorrentes, relacionados ao procedimento cirúrgico ou com o manuseio durante a HD. Dentre estes se salienta a fragilidade capilar (que dificulta a confecção da FAV), síndrome do roubo, trombose venosa, edema e/ou isquemia na fístula. Após a cirurgia espera-se que a FAV esteja maturada em 4 a 6 semanas para ser puncionada.

A falência primária da FAV ou disfunções e complicações relacionadas à permeabilidade e funcionalidade da FAV a tornam disfuncional. Isso pode ocorrer por diversos fatores como infecção, hematoma, aneurisma, estenose, síndrome do roubo, fluxo sanguíneo inadequado, altos níveis de recirculação e dificuldade de punção. É considerada uma FAV disfuncional quando apresenta um fluxo de sangue < 200ml /min, KT/V abaixo de 1,2 e/ou recirculação > 10%.

Segundo a SBN, a taxa de óbitos em 2017 foi de 19,0% (4). Tal estatística está relacionada às complicações no acesso vascular, que têm sido a maior causa de hospitalizações em pacientes com DRC no estágio terminal (5). Em relação ao acesso vascular e a mortalidade, resultados do estudo *Morbidity and Mortality Study Wave 1*, da *United States Renal Data System*, têm mostrado que pacientes que utilizam cateter têm maior risco de mortalidade do que os pacientes que dialisam por FAV. Pacientes que utilizam cateter central, com ou sem diabetes, apresentaram alto risco de morte relacionada à infecção e maior índice de morte por complicações cardíacas (12). Outros estudos epidemiológicos subsequentes reafirmam que o maior uso de FAV está associado com redução da morbidade e mortalidade (13–15) e Silva et al. mostraram que a presença de FAV funcional está relacionada com redução de 81% no risco de óbito (16).



## 4.5. O papel bioquímico na maturação da FAV

### 4.5.1. Fluxo na maturação da FAV

O fluxo normal no ramo venoso é de  $28 \pm 14 \text{ ml/min}$ , após a criação da FAV o fluxo aumenta chegando em níveis de  $600-1.000 \text{ ml/min}$ . Devido às altas magnitudes de fluxo na FAV, as características do fluxo podem ser alteradas, tornando-se não laminar, desordenado e, possivelmente, turbulento. Essas alterações podem ativar a transcrição de genes responsáveis pela produção de mediadores inflamatórios, aumentar a permeabilidade do vaso e os níveis de estresse oxidativo (Fig. 2). A escolha da técnica cirúrgica no momento de confecção da FAV é crucial, pois pode interferir diretamente na organização pós-operatória do fluxo, nos níveis de shear stress e na redução da falha por hiperplasia neointima (HNI).

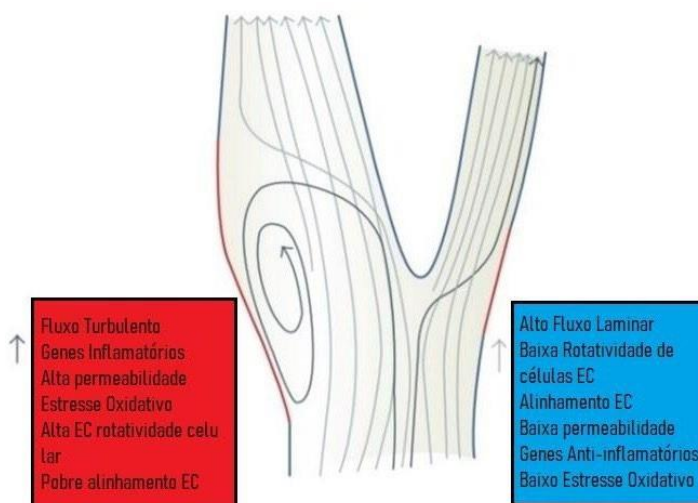


Fig. 2 – Alterações provocadas por modificações no fluxo sanguíneo, conforme a sua característica. Adaptado de Hammes, M. (17).

### 4.5.2. Óxido Nítrico na maturação da FAV

O shear stress causado pelo aumento do fluxo estimula a vasodilatação mediada pela ação do NO, que também tem ação antiproliferativa e anti-inflamatória. A enzima

óxido nítrico sintase (NOS) está ancorada à membrana das células endoteliais, favorecendo a produção de grandes quantidades de NO próximo à camada muscular do vaso. A síntese de NO envolve duas etapas catalisadas pela NOS. Na primeira, ocorre a hidroxilação de um dos nitrogênios da L-arginina para gerar NG-hidroxi-L-arginina (NHA). Esta reação utiliza NADPH e oxigênio ( $O_2$ ). Na segunda etapa, ocorre a conversão da NHA em NO e citrulina (17).

Após entrar na célula muscular o NO interage com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase (GCa), causando uma alteração da conformação desta enzima,

tornando-a ativa. A GCa catalisa a saída de dois grupamentos de fosfato da molécula de guanosina trifosfato (GTP), resultando na formação de guanosina monofosfato cíclica (CMPc). O aumento da concentração de GMPc altera a atividade do cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), diminuindo sua entrada na célula, inibindo a liberação pelo retículo endoplasmático e aumentando o sequestro de  $\text{Ca}^{++}$  para o retículo, provocando assim, o relaxamento das paredes dos vasos (17). (Fig. 3) (18).

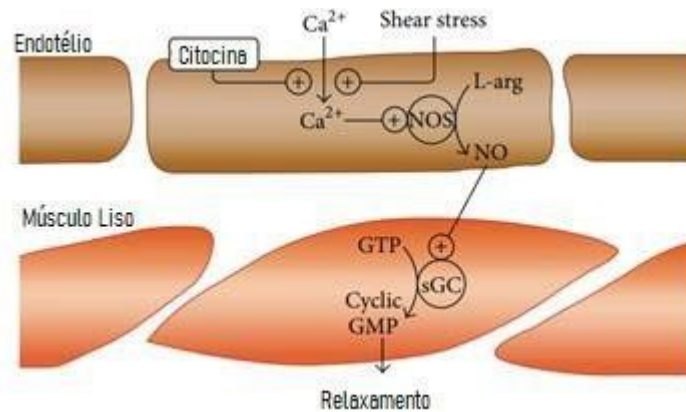


Fig. 3 – Mecanismo de ação da NOS para liberação de NO e relaxamento da musculatura vascular(18).

É importante ressaltar que mesmo no processo de envelhecimento saudável a capacidade de resposta vascular ao NO, conhecida como *função endotelial*, é diminuída. Pacientes cardiopatas, nefropatas e idosos com comorbidades apresentam, também, disfunção endotelial mediada, em grande parte, por uma alteração na regulação do sistema Regina-Angiotensina-Aldosterona. O aumento de angiotensina II causa uma diminuição direta da biodisponibilidade de NO por ativação de NADPH oxidase. A NADPH oxidase produz superóxido ( $\text{O}_2^{-2}$ ) que interage com o NO produzido no endotélio formando Peroxinitrito ( $\text{OONO}^-$ ). Além disso, a angiotensina II estimula a produção de metaloproteinases, com maior deposição de colágenos tipo I e II que estão relacionados à maior rigidez e, estimula via receptor AT1, presentes no músculo liso, a produção de mediadores inflamatórios como IL-6, além de atuar, por si só, como um potente vasoconstritor, agindo de forma oposta ao NO e induzindo o aumento do  $\text{Ca}^{++}$  intracelular (Fig. 4) (19,20).

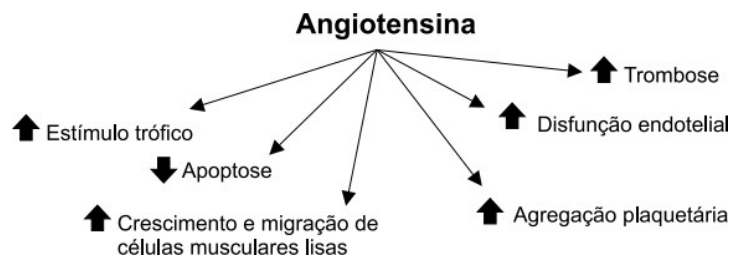


Fig. 4 – Efeitos mediados pela angiotensina (20).

#### 4.5.3. Estresse oxidativo na maturação da FAV

O estresse oxidativo está presente no estágio final da DRC e na hemodiálise, portanto, está presente em todas as etapas da criação e maturação da FAV. A própria manipulação cirúrgica leva a um aumento da produção de EROS. O Superóxido ( $O_2^{-2}$ ) produzido pela NADPH Oxidase é liberado pelas células do músculo liso intimal e, como dito anteriormente, interage com NO inibindo as vias de sinalização envolvidas na vasodilatação (Fig. 5). A diminuição de  $O_2^{-2}$  e o aumento de NO estão relacionados à HNI, no entanto, o aumento do  $O_2^{-2}$  associado a diminuição de SOD e aumento de Heme Oxigenase 1 (HO-1) está associado ao sucesso do remodelamento da parede vascular (21,22).

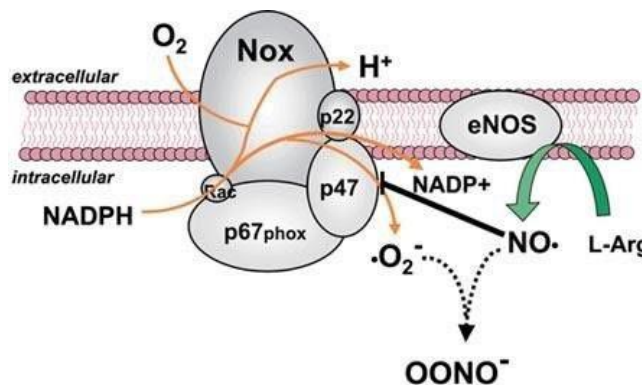


Fig. 5 – Mecanismo de inibição do NO por ação de  $O_2^{-2}$  liberado pela NADPH (23).

O  $O_2^{-2}$  possui fortes propriedades nucleofílicas que levam a alteração na expressão gênica através de alterações no DNA por modificação de histonas. As EROS interagem com uma família de fatores de transcrição responsáveis pelo crescimento e proliferação celular (FOXO), ativando esses fatores de transcrição por meio da acetilação de histonas. A SOD catalisa a dismutação do  $O_2^{-2}$  em oxigênio e peróxido de hidrogênio, portanto, a quantidade de SOD e  $O_2^{-2}$  são inversamente proporcionais (23).

A HO-1 é induzida por mediadores inflamatórios (IL-1 nas células endoteliais),

químicos (angiotensina II e TGF- $\beta$  na musculatura vascular), estresse oxidativo, aumento de NO, hipóxia (HIF-1) e estímulo físico. Ela é a principal fonte de produção endógena de Monóxido de Carbono (CO) e Biliverdina (Fig. 6) (24). A biliverdina modula a atividade da e-NOS, diminuindo a produção de NO. O CO tem diversas funções na manutenção da homeostase sob situações de estresse, dentre elas: funciona como um anticoagulante e vasodilatador ativando a GMPc, da mesma forma que o NO, porém com menos potência, estimula a diminuição de citocinas pró-inflamatórias via ativação das MAPKs. Além disso, tem efeito antiapoptótico e antiproliferativo (25).

#### *4.5.4. Metaloproteinases na maturação da FAV*

Em relação à matriz extra celular (MEC), o processo de maturação da FAV necessita que haja uma coordenada degradação e síntese, a fim de permitir a migração celular e a reconstituição da MEC. A degradação é feita pelas metaloproteinases (MMPs), principalmente MMP-2 e MMP-9, e a síntese é coordenada através de fatores de crescimento, majoritariamente TGF $\beta$  produzido por células do músculo liso, células inflamatórias e endoteliais. Esse processo é estimulado por forças de estiramento, lesão mecânica, inflamação e estresse oxidativo, todos fatores presentes na confecção da FAV (21,22).

Atualmente, a literatura evidencia que uma alta proporção sérica de MMP-2/TIMP é um bom preditor de maturação da FAV e que o TGF- $\beta$  está presente tanto na fase inicial quanto na tardia da formação da FAV. Ele também é expresso na FAV estenótica e se correlaciona com as áreas de deposição de MEC. Uma maior expressão de TGF- $\beta$  está associada com diminuição da permeabilidade da FAV, provavelmente devido ao aumento da deposição de MEC e, em alguns estudos, a inibição da expressão de TGF- $\beta$ 1 diminui a HNI e expressão de MCP-1 (21,22).

MCP-1 regula ativação endotelial, proliferação e migração de células da musculatura lisa. Os níveis plasmáticos de MCP-1 estão aumentados em indivíduos com doença renal e, de igual forma, na criação da FAV. O aumento de MCP-1 está associado à falha da FAV, já a redução de MCP-1 está relacionada com aumento da permeabilidade da FAV, aumento da área luminal do vaso e diminuição do espessamento da parede vascular (21,22).

#### **4.6. Fatores de crescimento na maturação da FAV**

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) também desempenham papéis significativos na estimulação da proliferação e migração celular. Ambas as expressões de PDGF- $\alpha/\beta$  e IGF-1 são reguladas positivamente na FAV. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha vários papéis na remodelação vascular, incluindo a estimulação do endotélio, proliferação e diferenciação, migração, angiogênese e modulação da

resposta inflamatória (21,22).

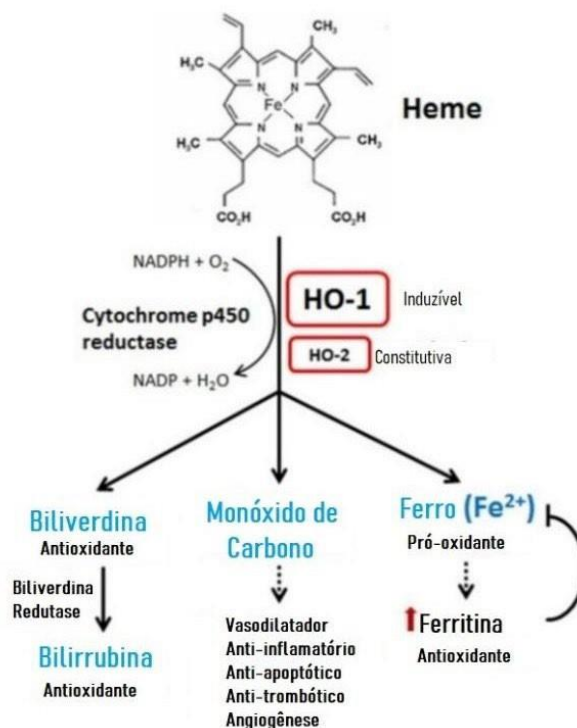


Fig. 6 – Ação da HO-1 para produção de biliverdina, monóxido de carbono e ferro. Adaptado de Chiang, SK et al. (24).

Dito isto, o processo de maturação da FAV pode ser comparado a um espetáculo de malabarismo, no qual diversos fatores precisam ser induzidos e inibidos de forma equilibrada. Em uma fase inicial, é necessária a ativação de proteínas inflamatórias, EROS, MMPs, liberação de NO e, em uma fase tardia, que estes sejam inibidos e alternados com fatores de crescimento, proteínas anti-inflamatórias, antiapoptóticas e proliferativas. O envelhecimento e a presença de comorbidades pode influenciar diretamente na regulação desse processo, levando à falha e disfuncionalidade da FAV.

#### 4.7. O papel do exercício na FAV

Existem muitas evidências que demonstram os efeitos benéficos de exercícios direcionados para a musculatura extrínseca do antebraço. Dentre os benefícios se destacam a maturação acelerada de vasos sanguíneos e a redução de complicações após FAV.

Sabe-se que o exercício físico melhora a capacidade de vasodilatação e promove o aumento do diâmetro arterial e venoso em torno da fístula (26–28). Alguns estudos têm descrito os benefícios do exercício físico para a confecção da FAV. Leaf et al. (27) demonstraram que exercícios isométricos com um exercitador manual e bola de borracha aumentaram o diâmetro da veia cefálica do braço exercitado, tanto na

presença quanto na ausência de torniquete. Uy et al. (29) relataram aumento significativo do diâmetro da veia cefálica após 8 semanas de exercício isométrico com um exercitador manual. Salimi et al. (30) descreveram aumento do diâmetro, fluxo e espessura da parede do ramo venoso da FAV em comparação com os controles, apresentando uma taxa de maturação do acesso vascular significativamente maior em 2 semanas.

Kong et al. (31) compararam os efeitos de dois tipos de exercícios físicos, realizados por 4 semanas, no diâmetro da veia cefálica, fluxo sanguíneo, força muscular e circunferência do membro. Observaram que o diâmetro da veia cefálica foi aumentado significativamente em média 30% e 33,5% em ambos os grupos. Rus et al.

(26) descreveram, após um protocolo de 8 semanas de exercício físico, um aumento do diâmetro da artéria radial e, na artéria braquial, um aumento da dilatação mediada por fluxo (FMD) em pacientes em hemodiálise. Kumar et al. (32), após prescrever um protocolo de exercício físico, mostrou um aumento discreto, mas significativo, do diâmetro das artérias radial e braquial e da veia cefálica no braço treinado.

Barbosa et al. em um estudo controlado que incluiu 12 pacientes no grupo intervenção e 14 no grupo controle e teve como intervenção exercício com restrição de fluxo comparado a exercício sem restrição de fluxo, demonstrou um aumento da veia cefálica e da artéria radial em ambos os grupos (33). Fontseré et al. após um protocolo de exercício com faixa elástica de 4 semanas embora não tenha havido diferença significativa em parâmetros ultrassonográficos de maturação, houve um aumento significativo da força no grupo intervenção (34).

Kumar et al., em outro estudo incluindo pacientes em pré-diálise, com duração de 8 semanas nas quais a intervenção era apertar uma bola de borracha descreveu aumento da veia cefálica (35). Um estudo conduzido por Sauco et al. com 138 pacientes e 8 semanas de intervenção com exercitador manual a faixa elástica demonstrou aumento do calibre arterial e venoso (36).

Além disso, segundo Moinuddin et al. (37) exercícios de força e de resistência diminuem a morbidade e mortalidade de pacientes com DRC por reduzirem, a longo prazo, a inflamação, estresse oxidativo e a disfunção endotelial. Isto é importante porque a DRC é uma condição inflamatória, que se reflete em elevados níveis circulantes de proteínas de fase aguda (PCR) e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) (38).

A interleucina 6 (IL-6) liberada pela contração muscular é a principal fonte de IL-6 em resposta ao exercício físico na circulação sanguínea e, ao contrário da IL-6 circulante presente na inflamação crônica que é precedida pela liberação de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , durante o exercício físico ela é a primeira citocina presente na circulação, sendo seguida pelo

aumento de interleucina 10 (IL-10) e tendo, ambas, ação anti-inflamatória. Embora não haja muitos estudos a respeito da influência do exercício físico nos marcadores inflamatórios, Viana et. al (39), demonstraram efeito anti-inflamatório da IL-6 e IL-10, que aumentaram uma hora após o exercício físico em pacientes pré-diálises submetidos a 30 minutos de caminhada com intensidade moderada, cinco vezes por semana. No entanto, outros autores como Kosmadakis et. al (40) demonstraram que em um programa de caminhada domiciliar por seis meses, houve redução dos níveis circulantes de IL-6 e ao aumento de IL-10 no grupo exercício. Por consequência, a taxa plasmática de IL-6/IL-10, marcador do estado inflamatório geral, foi reduzida no grupo exercício enquanto permaneceu inalterada no grupo controle. Ainda, Castaneda et. Al (41) mostraram que, através de um programa supervisionado de treinamento resistido progressivo de 12 semanas, produziu-se hipertrofia de fibras musculares tipo I e tipo II, melhora na força muscular e reduções concomitantes de IL-6 circulante e PCR.

Sabe-se que durante o exercício há o aumento de lactato sérico, da demanda mitocondrial e consumo de oxigênio com consequente geração de EROS muscular, EROS geradas por células imunes, ativadas por injúria no músculo, e sérica devido a oxidação de catecolaminas. No entanto, treino de *endurance* produz baixos níveis de EROS e induz a expressão de enzimas antioxidantes (SOD, CAT) proporcionais à intensidade e duração do exercício (42).

O exercício induz a expressão de PCG1- $\alpha$  que melhora o controle do metabolismo energético por promoção de oxidação e biogênese mitocondrial protegendo assim contra o estresse oxidativo muscular e a inflamação. Ademais, o exercício moderado ativa as vias da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) que, por sua vez, aumenta a expressão de enzimas antioxidantes, neutralizando a geração excessiva de EROS e estimulando a adaptação ao exercício. Recentemente, a literatura mostra ainda a indução de SOD2 em fibras musculares tipo IIa através do exercício e o aumento da expressão de mRNA de SOD3 após o exercício agudo (42).

Pechter et al. em um estudo de 12 semanas que incluiu 17 sujeitos num protocolo de exercício aquático mostrou redução significativa do estresse oxidativo através da redução de lipoperoxidação e aumento da redução de glutatona (43).

Embora haja bastante divergência quanto ao protocolo de exercício físico, tamanho amostral e tempo de duração dos estudos, a maioria sugere que o treinamento muscular é benéfico para otimizar a qualidade dos vasos sanguíneos do membro superior. Desta forma, os mesmos princípios, teoricamente, podem ser transpostos para o cenário das FAVs disfuncionais a fim de torná-las funcionais novamente, visando principalmente o aumento de fluxo sanguíneo, aumento do diâmetro do vaso e a superficialização vascular, devido à maior liberação de NO provocado pelo *shear stress*, efeito pró-inflamatórios a curto prazo e anti-inflamatórios a longo prazo conhecidos do

exercício e aumento de EROS.

## 5. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos de um programa de exercícios na reabilitação das FAVs em pacientes que realizam hemodiálise através da utilização de um *hand grip* instrumentalizado.

### 5.1. Objetivos específicos

Verificar os efeitos de um programa de exercícios para os músculos flexores da mão:

- 5.1.1. Na adesão à realização dos exercícios prescritos no protocolo.
- 5.1.2. Na reabilitação de FAVs;
- 5.1.3. Na força de preensão manual (FPM);
- 5.1.4. Nas alterações no status inflamatório sistêmico através da dosagem de proteína C reativa (PCR);
- 5.1.5. Nas alterações no estresse oxidativo através da avaliação da produção das de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), da concentração de glutathione reduzida (GSH) e da atividade da enzima catalase (CAT).

## 6. REFERÊNCIAS

1. Schaepe C, Bergjan M. Educational interventions in peritoneal dialysis: A narrative review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*. 2015.
2. Mirhelen Mendes de Abreu, David R. Walker, Ricardo C. Sesso and MBF. A cost evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease in são paulo, Brazil. *Perit Dial Int*. 2013;33:304–315.
3. Vivekanand J, Guillermo G, Kunitoshi I, Zuo L, Saraladevi N, Brett P, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;
4. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):208–14.
5. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;
6. Tong A, Lesmana B, Jhonson DW, et al. The perspectives of adults living with peritoneal dialysis: Thematic synthesis of qualitative studies. *Am J Kidney Dis*. 2013;
7. Koufaki P, Greenwood S, Painter P, Mercer T. The BASES expert statement on exercise therapy for people with chronic kidney disease. *J Sports Sci*. 2015;33(18):1902–7.
8. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92.
9. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in



haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Abril de 2010;25(4):1239–43.

10. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. Agosto de 2017;9(8):e1603.

11. National Kidney Foundation KDOQI. 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations Hemodialysis. National Kidney Foundation, Inc. 2006.

12. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int*. Outubro de 2001;60(4):1443–51.

13. Woods JD, Port FK. The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997.

14. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, Collins AJ. The Association of Initial Hemodialysis Access Type with Mortality Outcomes in Elderly Medicare ESRD Patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;

15. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol*. Fevereiro de 2004;15(2):477–86.

16. Silva LK, Bregman R, Lessi D, Leimann B, Alves MB. Ensaio sobre a cegueira: mortalidade de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise de emergência . Vol. 17, *Ciência & Saúde Coletiva* . scielo ; 2012. p. 2971–80.

17. Hammes M. Hemodynamic and Biologic Determinates of Arteriovenous Fistula Outcomes in Renal Failure Patients. *BioMed Research International*. 2015.

18. Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho M das G. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2003;39:343–50.

19. Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq BrasCardiol* [Internet]. 2006;87:e264–70.

20. Ribeiro JM, Florêncio LP. Bloqueio farmacológico do sistema renina- angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT 1. *Rev Bras Hipertens* . 2000;

21. Lu DY, Chen EY, Wong DJ, Yamamoto K, Protack CD, Williams WT, et al. Vein graft adaptation and fistula maturation in the arterial environment. *J Surg Res*. Maio de 2014;188(1):162–73.

22. Hu H, Patel S, Hanisch JJ, Santana JM, Hashimoto T, Bai H, et al. Future research directions to improve fistula maturation and reduce access failure. *Semin Vasc Surg*. Dezembro de 2016;29(4):153–71.

23. Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ROS-dependent epigenetic modifications: Comparison of aging and cancer. *Aging Dis*. 2014;

24. Chiang SK, Chen SE, Chang LC. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.

25. Ryter SW, Alam J, Choi AMK. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. Abril de 2006;86(2):583–650.
26. Rus R, Ponikvar R, Kenda RB, Buturović-Ponikvar J. Effects of handgrip training and intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal failure. *Em: Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005.
27. Leaf DA, MacRae HS-H, Grant E, Kraut J. Isometric exercise increases the size of forearm veins in patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci*. Março de 2003;325(3):115–9.
28. Wendelhag I, Fagerberg B, Wikstrand J. Adding ischaemic hand exercise during occlusion of the brachial artery increases the flow-mediated vasodilation in ultrasound studies of endothelial function. *Clin Physiol*. 1999;
29. Uy AL, Jindal RM, Herndon TW, Yuan CM, Abbott KC, Hurst FP. Impact of isometric handgrip exercises on cephalic vein diameter in non-AVF candidates, a pilot study. *J Vasc Access*. 2013;
30. Salimi FNassiri GM, Moradi M, et al. Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access*. 2013;
31. Kong S, Lee KS, Kim J, Jang SH. The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Ann Rehabil Med*. 2014;
32. Kumar S, Seward J, Wilcox A, Torella F. Influence of muscle training on resting blood flow and forearm vessel diameter in patients with chronic renal failure. *Br J Surg*. 2010;
33. Barbosa JB, Maia TO, Alves PS, Bezerra SD, Moura EC, Medeiros AIC, et al. Does blood flow restriction training increase the diameter of forearm vessels in chronic kidney disease patients? A randomized clinical trial. *J Vasc Access*. Novembro de 2018;19(6):626–33.
34. Fontseré N, Mestres G, Yugueros X, López T, Yuguero A, Bermudez P, et al. Effect of a postoperative exercise program on arteriovenous fistula maturation: A randomized controlled trial. *Hemodial Int*. Abril de 2016;20(2):306–14.
35. Kumar A/L S Katheraveloo K, Suryani Safri L, Guo Hou L, Hafiz Maliki A, Md Idris MA, Harunarashid H. Effect of isometric handgrip exercise on the size of cephalic veins in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *J Vasc Access*. Maio de 2020;21(3):372–8.
36. Aragoncillo Sauco I, Hevia C, Manzano Grossi S, Amezcua Y, Macias N, Caldes S, et al. Effect of preoperative exercise on vascular caliber and maturation of arteriovenous fistula: the physicalfav trial, a randomized controlled study. *J Nephrol*. Janeiro de 2021;
37. Moinuddin I, Leehey DJ. A Comparison of Aerobic Exercise and Resistance Training in Patients With and Without Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;
38. Caglar K, Hakim RM, Ikizler TA. Approaches to the reversal of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nutrition Reviews*. 2002.

39. 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;
40. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;
41. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance Training to Reduce the Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;
42. Frinchi M, Morici G, Mudó G, Bonsignore MR, Di Liberto V. Beneficial Role of Exercise in the Modulation of mdx Muscle Plastic Remodeling and Oxidative Stress. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). Abril de 2021;10(4).
43. Pechter U, Ots M, Mesikepp S, Zilmer K, Kullissaar T, Vihalemm T, et al. Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift fur Rehabil Rev Int Rech Readapt*. Junho de 2003;26(2):153–6.
44. Cohen G, Dembiec D, Marcus J. Measurement of catalase activity in tissue extracts. *Anal Biochem*. 1970;
45. Brooke J. SUS -A quick and dirty usability scale Usability and context. *Usability Eval Ind*. 1996;
46. Brooke J. "SUS-A quick and dirty usability scale." Usability evaluation in industry [Internet].CRC;Press;1996.
47. Tullis T, Stetson JN. A comparison of questionnaires for assessing website usability. *Proceedings of the Usability Professionals Association (UPA). Usability Professionals Association Conference*. 2004.
48. Higgins, J; Green S. Intention-to-treat issues. *Em: Cochrane handbook for systematic reviews on interventions*. 2008.
49. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. Junho de 2010;340:c2697.
50. Giannaki C, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, et al. The Effect of Prolonged Intradialytic Exercise in Hemodialysis Efficiency Indices. *ASAIO J*. 2011;57:213–8.
51. Zhao J, Qi Q, Xu S, Shi D. Combined aerobic resistance exercise improves dialysis adequacy and quality of life in patients on maintenance hemodialysis . *Clin Nephrol*. 2020 Jun;93(6):275-282. doi: 10.5414/CN110033. PMID: 32271146.
52. Sun Y, Chen B, Jia Q, Wang J. [The effect of exercise during hemodialysis on adequacy of dialysis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2002 Feb;41(2):79-81. Chinese. PMID: 11940299.
53. Zhi-Juan Dong, Hai-Lin Zhang, Li-Xia Yin. Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(8): 1415–1424.
54. Mo, Y., Song, L., Sun, C., Huang, J., Zhou, L., Zheng, S., ... Fu, X. (2020). Effect of

Dumbbell Exercise on Arteriovenous Fistula in Patients Undergoing Maintenance Haemodialysis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Blood Purification*, 49(1–2), 16–24.

55. Hu H, Patel S, Hanisch JJ, Santana JM, Hashimoto T, Bai H, Kudze T, Foster TR, Guo J, Yatsula B, Tsui J, Dardik A. Future research directions to improve fistula maturation and reduce access failure. *Semin Vasc Surg.* 2016 Dec;29(4):153-171.

## 7. ARTIGO CIENTÍFICO

### EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS NA REABILITAÇÃO DAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS EM PACIENTES QUE REALIZAM HEMODIÁLISE<sup>12</sup>.

#### 7.1. Resumo

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública. Complicações no acesso vascular têm sido a maior causa de hospitalizações em pacientes com DRC em diálise, com uma alta taxa de mortalidade. Pacientes que realizam HD por FAV têm redução de 81% no risco de morte e há muitas evidências de que o exercício auxilia no aumento do diâmetro dos vasos em torno da fístula e na melhora do fluxo sanguíneo.

**Objetivo:** avaliar os efeitos da implementação de um programa de exercícios (PE) para pacientes com DRC que realizavam HD e possuíam FAV disfuncionais.

**Metodologia:** os pacientes foram divididos em três grupos: GC (grupo controle), GIHM (Grupo Intervenção Handgrip Manual) e GIHI (Grupo Intervenção Handgrip Instrumentalizado) e participaram de um protocolo de exercícios para reabilitação da FAV. Todos os grupos foram avaliados antes e depois do período de estudo com os seguintes parâmetros: dinamometria da preensão manual, estresse oxidativo, perimetria do antebraço e ecografia da FAV para medir o calibre dos vasos, velocidade e volume do fluxo sanguíneo.

**Resultados:** Aumento do Kt/V no grupo HM quando comparado início e fim do protocolo e tendência de aumento no HM quando comparado ao GC. Aumento do fluxo sanguíneo na FAV tanto no grupo HM quando comparado início e final, quanto no HI quando comparado aos outros dois grupos. Aumento da catalase no grupo HI quando comparado aos demais e redução da glutatona; diversas tendências de aumento em

---

<sup>1</sup> O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

<sup>2</sup> O presente trabalho foi realizado com apoio da PUCRS através do Programa Institucional de Bolsas PRO-Stricto.

outras variáveis.

**Conclusão:** Apesar da baixa adesão dos pacientes, o protocolo proposto mostrou-se eficiente pois foi possível observar melhora no fluxo sanguíneo, Kt/V e carga de trabalho nos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Hemodiálise. Fístula arteriovenosa. Exercício

## 7.2. Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC), é considerada um problema de saúde pública. Na década de 90 ocupava a 27ª posição entre as maiores causas de morte no mundo e subiu para a 18ª posição em 2010, com um crescimento mundial de 8% de pacientes dialisados ao ano, sendo os principais fatores de risco a hipertensão, o diabetes e a obesidade (1–3). No Brasil estes dados são semelhantes, com aumento de 3% dos pacientes dialisados ao ano, com aproximadamente 34% da DRC relacionada à hipertensão e 31% à diabetes (4).

A DRC é definida como anormalidades na estrutura e na função renal por mais de três meses, com implicações para a saúde. É classificada através da taxa de filtração glomerular de creatinina (TFG). A TFG menor do que 90 mL/min., indica insuficiência renal que pode ser classificada em cinco graus (G1-G5). O grau G1 indica TFG normal ( $\geq 90 \text{ mL/min.} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ), G2 uma leve diminuição (60-80 mL/min), G3 de leve a moderada redução (45-59 mL/min), G3b moderada diminuição com taxa de 30-44 mL/min.  $1,73 \text{ m}^2$ , G4 considerada severa diminuição com TGF entre 15-29 mL/min.  $1,73 \text{ m}^2$  e, por fim, G5 considerada falha renal com taxa  $< 15 \text{ mL/min.} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ .

A prevalência de pacientes que apresentem o estágio final da DRC (G5), no qual os rins deixam de funcionar permanentemente, deverá aumentar nos próximos anos, por estar fortemente relacionado à diabetes mellitus, às doenças cardiovasculares, à obesidade e ao envelhecimento da população global (1). O tratamento da DRC G5 é realizado através de transplante ou diálise. Como o número de órgãos disponível para transplantes é limitado, a diálise é o tratamento mais utilizado nestes pacientes, que, mais comumente, é através da hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP).

A fístula arteriovenosa (FAV) é considerada o padrão ouro como acesso vascular para a HD, por ser segura e efetiva e de maior durabilidade. A FAV consiste em uma anastomose entre uma veia e uma artéria através da qual, após a maturação adequada, será puncionada para ligação à máquina de HD, dessa forma o sangue é retirado da FAV, passa pelo dialisador e retorna para o paciente. A cirurgia para sua confecção é feita por um cirurgião vascular, com anestesia local, idealmente um mês antes do início do tratamento dialítico, sendo assim, indicada em casos de início planejado de terapia renal substitutiva.

Vários parâmetros clínicos ou por imagem podem ser utilizados para avaliar a maturação da FAV. Esta inclui aspectos como: diâmetro de no mínimo 6mm, fluxo sanguíneo maior do que 600mL, profundidade máxima de 0,6cm e visibilidade ao garroteamento (5).

O aumento da proporção de pacientes acima de 65 anos, diabéticos e com outras comorbidades, está relacionado a maior frequência de FAVs disfuncionais. Isso pode ocorrer por diversos fatores como infecção, hematoma, aneurisma, estenose, síndrome do roubo, fluxo sanguíneo inadequado, altos níveis de recirculação e dificuldade de punção. É considerada uma FAV disfuncional quando apresenta um fluxo de sangue < 200ml /min, KT/V abaixo de 1,2 e/ou recirculação > 10%.

Quanto ao perfil inflamatório destes pacientes, a literatura vem demonstrando que o aumento dos níveis inflamatórios está diretamente relacionado com o decréscimo da função renal e aumento da albuminúria (6). Cohen et al. em um estudo de coorte descreveu um padrão pró-inflamatório em pacientes no último estágio de DRC, com elevados níveis de IL-1, IL6 e TNF- $\alpha$  e baixos níveis de citocinas anti-inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-12 e IL-15 comparado a sujeitos sem DRC (7). Além disso, a proteína C reativa (PCR), também presente em altos níveis em pacientes hemodialíticos, se mostrou um preditor de mortalidade de alta precisão, tanto quanto a albuminúria, embora a IL-6 seja considerada um melhor preditor dentre as proteínas inflamatórias (6)

Existem muitas evidências que demonstram os efeitos benéficos de exercícios direcionados para a musculatura extrínseca do antebraço. Dentre os benefícios se destacam a maturação acelerada de vasos sanguíneos e a redução de complicações após FAV. Sabe-se que o exercício físico melhora a capacidade de vasodilatação e promove o aumento do diâmetro arterial e venoso em torno da fístula (8–10).

Embora haja divergência quanto ao melhor protocolo de exercício físico, a maioria sugere que o treinamento muscular é benéfico para otimizar a qualidade dos vasos sanguíneos do membro superior e, assim, reabilitar FAVs disfuncionais. Uma das limitações da prescrição de exercícios domiciliares é a adesão dos pacientes, pois a análise dos resultados de pesquisas envolvendo prescrição domiciliar de exercício seguem o *intention to treat*, no qual todos os resultados dos desfechos devem ser analisados de acordo com o tratamento para o qual o paciente foi originalmente randomizado, mesmo que tenham ocorrido desvios no tratamento (não adesão, desistência, troca de grupos, etc).

Assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito de um protocolo de treinamento para pacientes com FAV disfuncional, propondo a utilização de um hand grip instrumentado, que possa avaliar o número de repetições, qualidade de execução e a carga que o paciente utilizou, para verificar os efeitos sobre a funcionalidade da FAV e a adesão dos pacientes à prescrição dos exercícios.

### 7.3. Metodologia

O estudo foi realizado no serviço de Nefrologia e Unidade de Diálise do Hospital São Lucas da PUCRS, atendendo ao que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o parecer número 1.331.863. O delineamento é classificado como ensaio clínico controlado.

Os pacientes que realizam HD e possuem FAV disfuncionais foram divididos em 3 grupos de forma aleatória, grupo controle (GC), grupo intervenção com *hand grip* manual (GIHM) e grupo intervenção com *hand grip* instrumentalizado (GIHI).

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, com idade acima de 18 anos, que realizam HD e que possuem fístulas disfuncionais. Foram excluídos os pacientes que apresentassem tromboflebite ativa, tendinite de cotovelo ou punho homolateral à fístula, neuropatia periférica na região da mão homolateral à fístula, alterações ortopédicas de membro superior homolateral à fístula que impedissem a realização de exercícios ou histórico de cirurgias na região do punho ou mão.

Os pacientes dos três grupos foram avaliados inicialmente quando entraram no estudo, reavaliados semanalmente por três semanas e ao término do programa de exercícios participaram da avaliação final. As avaliações realizadas incluíram: força de preensão palmar; perimetria do antebraço; diâmetro, profundidade e fluxo da FAV; coleta de sangue para análises das concentrações séricas de glutathiona reduzida (GSH), catalase (CAT) e Kt/V (somente nas avaliações inicial e final). Os valores de Kt/V foram coletados diretamente na máquina de diálise.

A força de preensão manual foi mensurada através de dinamometria, utilizando um dinamômetro Jamar<sup>®</sup>, segundo os critérios de aplicação de *American Society of Hand Therapists* (11), com o paciente em sedestação, o ombro levemente aduzido, flexão de cotovelo de 90° quando possível, antebraço neutro e punho preferencialmente neutro. Foram feitas três medidas e considerada a de maior valor.

A perimetria do antebraço foi realizada no local da cicatriz cirúrgica. A perimetria do antebraço foi realizada com uma fita métrica enrolada ao redor do braço, antebraço ou fossa cubital exatamente sob a cicatriz cirúrgica.

As avaliações do fluxo, diâmetro e profundidade da FAV foram realizadas através de ecografia utilizando-se o ecógrafo *M-Turbo Ultrasound System*<sup>®</sup>, com o paciente em sedestação, o membro próximo do avaliador, posicionado a cerca de 45°, o mais confortável possível. O diâmetro e profundidade da FAV foram mensurados no local da cicatriz cirúrgica. O fluxo sanguíneo foi avaliado na artéria braquial, três dedos abaixo da linha axilar, com o paciente em sedestação e o membro superior apoiado confortavelmente.



Para análise bioquímica foi feita uma coleta de 10 mL de sangue, dividida em dois vacutainers (com e sem EDTA) no início e no final do protocolo, para a avaliação da síntese das proteínas envolvidas na rota inflamatória: IL-6 e IL-10. A avaliação da síntese da PCR-us foi realizada pelo método ELISA conforme especificações do Kit. O estresse oxidativo dos linfócitos séricos foi avaliado através da lipoperoxidação mensurada pelo método de TBARS. Também foi analisada a atividade da CAT, utilizando o método descrito por Cohen et al. (12) e a atividade da enzima SOD, através da velocidade de formação do adenocromo. A concentração de GSH foi avaliada pelo reagente com o ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) (DTNB) ou reagente de Ellman.

### 7.3.1. Protocolo Experimental

Os pacientes incluídos no GC seguiram a rotina de exercícios realizando exercício manual com a bola de borracha conforme orientação médica, incluída na rotina do serviço baseada nas diretrizes da *National Kidney Foundation* (5).

Os pacientes do GIHM e do GIHI participaram do seguinte protocolo de exercícios: 4 séries de 15 repetições (duas pelo período da manhã e duas pela tarde) de exercícios diários para fortalecimento da musculatura flexora da mão, através de movimentos de flexão, utilizando um exercitador manual (handgrip Liveup®), com 60% da força máxima. Semanalmente foi aumentada a carga no exercitador, de acordo como resultado da dinamometria. O tempo total do protocolo foi de 4 semanas.

O GIHI utilizou o mesmo exercitador manual, no qual foram implementadas modificações para possibilitar a mensuração eletrônica de parâmetros relacionados à realização dos exercícios. Foram adaptados sensores e circuitos eletrônicos no exercitador manual (handgrip Liveup®) – *hand grip* instrumentado (HGI), para medir a força realizada pelo paciente (intensidade e tempo), o número de manobras realizadas pelo mesmo, se a operação foi corretamente concluída (fechamento parcial ou total da manopla), qual a duração da série de exercícios e em quais horários que o exercício foi praticado (Fig. 1).

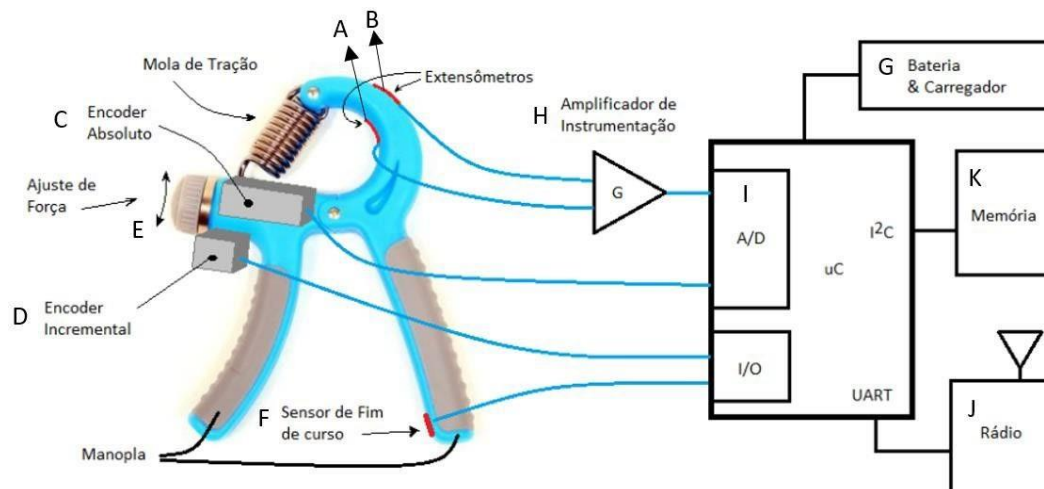


Figura 1 - Diagrama em blocos do sistema do exercitador manual instrumentalizado. A- Extensômetro interno; B- Extensômetro externo; C- Encoder absoluto; D- Encoder incremental; E- Ajuste de força; F- Sensor de fim de curso; G- Bateria e carregador; H – Amplificador de instrumentação; I- Microcontrolador com conversor A/D; J- Rádio; K- Memória.

Para a medição de força foram propostas duas formas de medição. A primeira forma utiliza extensômetros colados sobre a manopla (Fig. 1) de modo a medir a força aplicada pelo paciente para fechar a manopla. O posicionamento dos extensômetros em dois pontos da manopla (interno – A; externo – B) permitiu a observação do mesmo fenômeno de um outro ponto de vista. A segunda forma empregou *encoders* um absoluto (C) e outro incremental (D) para determinar a posição da mola (de tração) desta forma, medir de forma indireta a força empregada para fechar a manopla. A força empregada no movimento de fechamento da manopla, é ajustada através de um botão rotativo (E) que girando no sentido horário ou anti-horário faz o aumento ou diminuição do curso da mola e com isto alteram a força necessária para realizar o movimento.

Para medir a efetividade do movimento (se foi parcial ou total) foi instalado um sensor de fim de curso (F). A eletrônica acrescentada ao sistema mecânico contempla os seguintes elementos: Bateria e carregador USB (G), amplificador para os extensômetros (H), microcontrolador com conversor A/D (I), circuito de memória e rádio para transmissão de dados por RF (J). Quando o paciente realiza com sucesso o movimento, ouve um sinal sonoro (bip) e o display registra o movimento, tais informações são importantes para o feedback e organização da execução do protocolo (Fig. 2).

A bateria e o carregador (Fig. 1 – G) foram inseridos para prover energia ao equipamento evitando a necessidade de conexão à rede elétrica. Instalou-se uma bateria de 800mAh dá uma autonomia de cerca de 10 horas, conectada a um carregador com uma porta do tipo USB.

Para medição dos extensômetros (Fig. 1 – A, B) são necessários amplificadores (Fig. 1 – H) para permitir realizar a leitura destes sensores, que apresentam sinais de saída com intensidade de poucos milivolts. O microcontrolador utiliza a entrada analógica (A/D) para realizar a conversão para o domínio digital.

O circuito de memória (K) foi colocado para armazenar uma ou múltiplas séries de exercícios realizados pelos pacientes. Com isto o se pode observar e analisar o resultado destes exercícios e avaliar a adesão dos pacientes ao protocolo proposto.

Por fim, um sistema de transmissão de dados foi acrescentado ao sistema para poder resgatar os dados armazenados na memória do sistema que se referem aos exercícios praticados pelo paciente. O sistema de transmissão de dados (Fig. 1 – J) é composto por uma porta de comunicação serial utilizando tecnologia de RF para facilitar a conexão física entre o equipamento e um computador que foi ser utilizado para avaliar os resultados.

### 7.3.2. Análise estatística

A homogeneidade das variáveis foi avaliada através do teste de kolmogorov-smirnov. As variáveis normais foram apresentadas através de estatística descritiva em forma de média e desvio padrão (DP). As comparações entre os grupos GC, GIHM e GIHI foram avaliadas através da análise de variância – Anova de uma via e a diferença entre o início e o final do tratamento dentro de cada grupo foi avaliada através do Teste-T de Student. O nível de significância foi de  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada através do software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS 18.0.

### 7.3.3. Resultados

O estudo incluiu 34 pacientes que apresentavam FAV disfuncionais. Destes, 12 pacientes foram alocados no GC, com a média de idade  $61,5 \pm 17,3$  anos, sendo oito do sexo masculino. O GIHM contou com 16 pacientes, com a média de idade de  $57,07 \pm 13,19$  anos, dos quais 11 eram do sexo masculino. No GIHI incluiu-se 6 pacientes, com média de idade de  $52,84 \pm 18,89$ , sendo 3 homens (tabela 1).

Grupo	N	Idade	DP	Homens
GC	12	61,5	17,3	8
GIHM	16	57,07	13,19	11
GIHI	6	52,84	18,89	3

Tabela 1 - Descrição do tamanho amostral, idade e sexo entre o grupo controle (GC), grupo intervenção com *hand grip* manual (GIHM) e grupo intervenção com *hand grip* instrumentalizado (GIHI).

O HGI (Fig. 2) foi concluído com sucesso, tendo sido avaliado em testes de bancada para calibragem e testes de precisão em relação a mensuração da força, número de

manobras realizadas, qualidade do exercício, tempo gasto para a realização da série de exercícios e o horário em que os exercícios foram realizados. O equipamento foi capaz de reproduzir as mensurações de forma adequada, bem como registrar os dados de forma objetiva e com alto índice de confiabilidade. Os pacientes relataram que não houve dificuldades técnicas para a utilização do equipamento demonstrando alto grau de satisfação em relação à usabilidade.

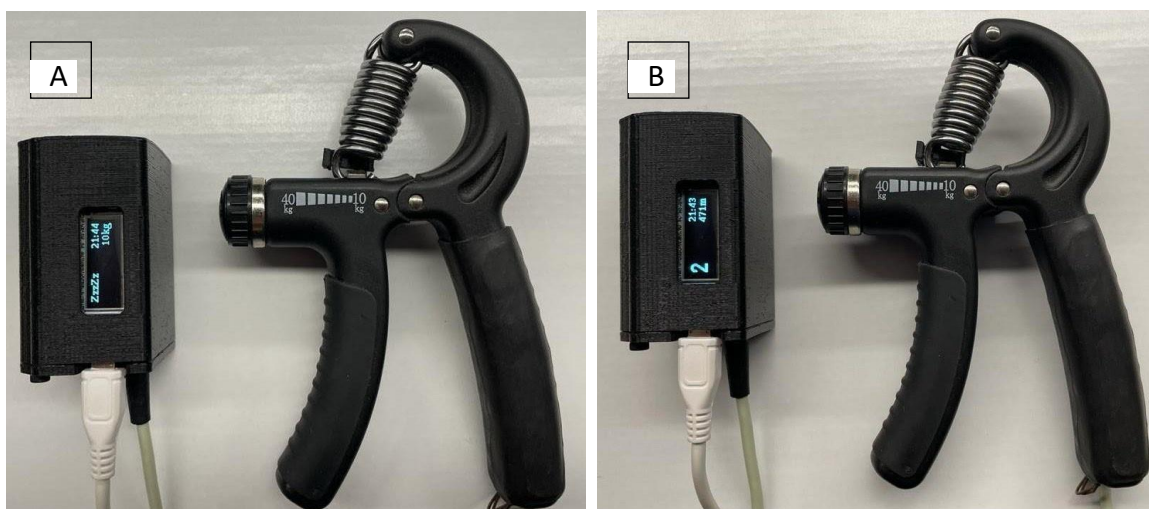


Figura 2. Protótipo utilizado neste estudo do *hand grip* instrumentalizado. Na figura A se pode observar o relógio (21h 44min) e a carga de trabalho (10 Kg) pré-definida no display do *hand grip* instrumentalizado. Em B o *display* registra o número de repetições realizadas (2), o horário da realização (21h 43min) e o tempo para a realização do exercício (0,471”).

A acesso às informações registradas nos *hand grips* instrumentalizados, permitiu verificar a adesão dos pacientes ao protocolo proposto, através do número de manobras realizadas pelos pacientes do GIHI. O protocolo previa que os pacientes realizassem 1800 repetições. A média do número total de exercícios realizados pelos pacientes do GIHI ao final do treinamento foi de  $490 \pm 358$  repetições, sendo que o número de repetições realizadas variou de entre 9 e 840.

Os demais pacientes que realizaram mais exercícios, mas ainda muito aquém do prescrito (7200 repetições) apresentaram melhora do fluxo sanguíneo (principalmente os pacientes 3 e 4), discreta redução da profundidade do vaso e três pacientes apresentaram tendência de aumento do Kt/V.

Em relação ao protocolo proposto, alguns pacientes relataram que foi intenso e de difícil execução pela grande quantidade de paradas ao longo do dia para sua realização.

A tabela 2 apresenta comparação entre os valores no início e no final do tratamento, do GIHM da perimetria do antebraço, força de prensão palmar, carga de trabalho e o diâmetro e profundidade da FAV, nas quais não se observou diferença significativa intragrupo. No entanto, foi possível observar o aumento significativo da

dialisância – Kt/V ( $p < 0,032$  – Fig. 3) e do fluxo sanguíneo na FAV ( $P < 0,042$  – Fig. 4).

		Média	DP	Sig.
Perimetria	Inicial	24,1	5,60	0,86
	Final	23,8	3,40	
Diâmetro	Inicial	0,70	0,41	0,56
	Final	0,86	0,40	
Profundidade	Inicial	0,70	0,34	0,31
	Final	0,69	0,28	
FPM	Inicial	22,8	8,20	0,41
	Final	25,2	8,70	
Carga de Trabalho	Inicial	12,5	4,50	0,17
	Final	14,2	3,70	

Tabela 2 – Descrição dos valores iniciais e finais do grupo intervenção hand grip manual em relação à perimetria, diâmetro, profundidade, dinamometria e carga (DP: desvio padrão; Sig.: significância; PFM: força de preensão palmar).

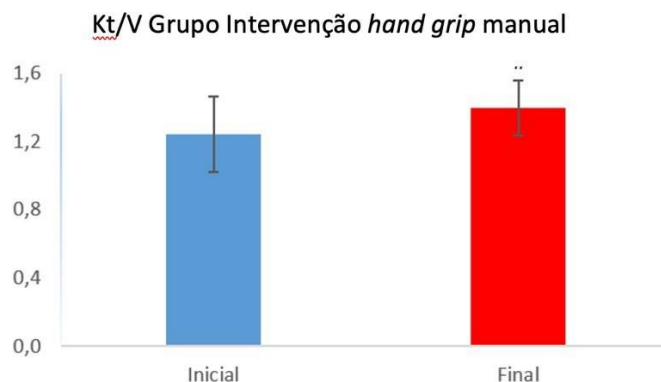


Figura 3 – Comparação entre os níveis iniciais e finais de Kt/V do grupo intervenção hand grip manual). Ao final do tratamento houve aumento significativo da dialisância avaliada por Kt/V ( $p < 0,042$ ).

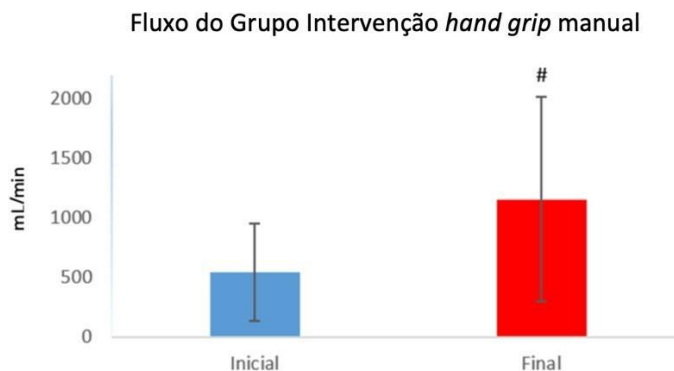


Figura 4. Comparação entre os níveis iniciais e finais de fluxo sanguíneo do grupo intervenção hand grip manual. Ao final do tratamento houve aumento significativo do fluxo na FAV ( $p < 0,042$ ).

A avaliação intragrupo dos pacientes que participaram do GIHI demonstrou que houve aumento significativo da carga de trabalho no final do tratamento ( $p < 0,017$  – Fig. 5). No entanto, não houve diferenças significativas no Kt/V, perimetria, força de preensão palmar, fluxo sanguíneo na FAV, diâmetro e profundidade da FAV (Tabela 3). É interessante observar que, embora não haja diferença significativa podemos observar um aumento de aproximadamente 25% do fluxo neste grupo.



Figura 5 – Comparação entre os níveis iniciais e finais de carga do grupo intervenção hand grip instrumentalizado. Ao final do tratamento os pacientes apresentaram aumento significativo da carga de trabalho ( $p < 0,017$ ).

		Média	DP	Sig
Kt/V	Inicial	1,17	0,28	
	Final	1,31	0,26	0,33
Perimetria	Inicial	23,67	6,10	
	Final	24,00	6,36	0,39
Diâmetro	Inicial	0,80	0,41	
	Final	1,07	0,50	0,35
Profundidade	Inicial	0,79	0,26	
	Final	0,79	0,36	1,00
Fluxo	Inicial	1511,00	459,24	
	Final	2061,80	1204,67	0,21
FPM	Inicial	17,00	6,29	
	Final	18,67	6,65	0,14

Tabela 3 – Comparação dos valores iniciais e finais do grupo intervenção hand grip instrumentalizado em relação à Kt/V, perimetria, FPM, fluxo sanguíneo, diâmetro e profundidade da FAV (DP: desvio padrão; Sig.: significância; FPM: força de preensão palmar; FAV: fístula arteriovenosa).

Quando comparados os três grupos entre si, ao final do tratamento, foi possível observar que o fluxo no GIHI foi maior do que no grupo GIHM ( $p < 0,018$ ) e do que no GC ( $p < 0,023$  – Fig. 6). Nos demais parâmetros não se encontrou diferença significativa (Tabela 4).

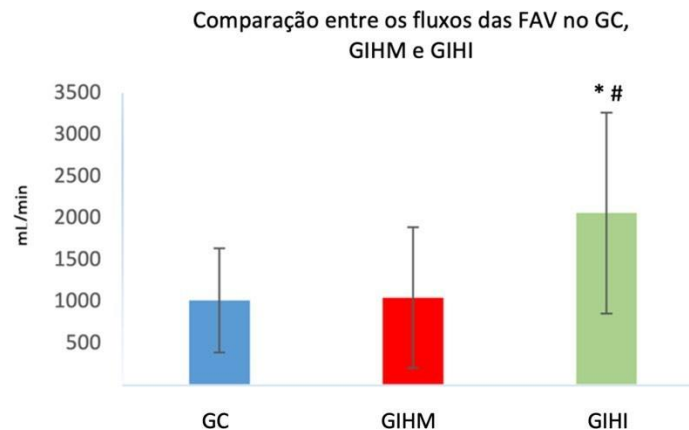


Figura 6 – Comparação entre os fluxos do GC, HM e HI ao final do tratamento. \*O fluxo da FAV no GIHI foi maior do que no GIHM ( $p < 0,018$ ) e do que no #GC ( $p < 0,023$  (GC: grupo controle; GIHM: grupo intervenção hand grip manual; GIHI: grupo intervenção hand grip instrumentalizado; FAV: fístula arteriovenosa).

Fator	Grupo	Média	DP	Grupo	p
KTV	Controle	1,19	0,18	HG	0,069
				HGI	0,274
	HG	1,35	0,18	Controle	0,069
				HGI	0,659
	HGI	1,31	0,26	Controle	0,274
				HG	0,659
Perimetria	Controle	24,38	6,11	HG	0,773
				HGI	0,880
	HG	23,84	3,39	Controle	0,773
				HGI	0,950
	HGI	24,00	6,36	Controle	0,880
				HG	0,950
Diâmetro	Controle	0,75	0,43	HG	0,439
				HGI	0,134
	HG	0,87	0,40	Controle	0,439
				HGI	0,346
	HGI	1,07	0,50	Controle	0,134
				HG	0,346
	Controle	0,67	0,28	HG	0,985
				HGI	0,370
				Controle	0,985

Profundidade	HG	0,67	0,23	HGI	0,377
	HGI	0,79	0,36	Controle	0,370
FPM	Controle	24,38	13,72	HG	0,822
				HGI	0,284
	HG	25,25	8,76	Controle	0,822
				HGI	0,217
	HGI	18,67	6,65	Controle	0,284
				HG	0,217

Tabela 4 – Comparação entre o grupo controle (GC), grupo intervenção hand hrip manual (GIHM) e grupo intervenção hand grip Instrumentalizado (GIHI) ao final do tratamento em relação à Kt/V, perimetria, FPM, fluxo sanguíneo, diâmetro e profundidade da FAV. Não houve diferença significativa entre os grupos ao final do tratamento nestas variáveis. (DP: desvio padrão; Sig.: significância; PFM: força de prensão palmar; FAV: fístula arteriovenosa).

Em relação CAT, GSH, TBA e PCR não encontramos diferenças significativas quando comparados suas dosagens séricas no início e no final do tratamento no GIHM e GIHI (Tabela 5). No entanto, quando comparados os três grupos entre si no final do tratamento foi possível observar o aumento da CAT no GIHI em relação ao GIHM ( $p < 0,001$ ) e ao GC ( $p < 0,001$  – Fig. 7).

Grupo	Fator	Média	DP	p
GIHM	PCR Ini	2,46	0,63	0,86
	PCR Fim	2,65	1,51	
	CAT Ini	8453,47	2315,01	0,47
	CAT Fim	6847,97	1009,20	
	TBA Ini	32,14	5,81	0,63
	TBA Fim	28,56	7,45	
	GSH Ini	74,89	18,04	0,66
	GSH Fim	66,24	12,67	
GIHI	PCR Ini	0,60	0,13	0,78
	PCR Fim	0,55	0,08	
	CAT Ini	19070,00	3079,35	0,22
	CAT Fim	16186,67	1832,51	
	TBA Ini	23,18	7,88	0,14
	TBA Fim	20,87	6,59	
	GSH Ini	13,19	8,96	0,40
	GSH Fim	7,53	3,30	

Tabela 5 – Comparações ao final do tratamento entre o grupo controle (GC), grupo intervenção hand hrip manual (GIHM) e grupo intervenção hand grip instrumentalizado (GIHI) dos níveis séricos da proteína C reativa (PCR), catalase (CAT), ácido tiobarbitúrico (TBA) e glutathiona reduzida (GSH). Não foram encontradas diferenças significativas (DP: desvio padrão).



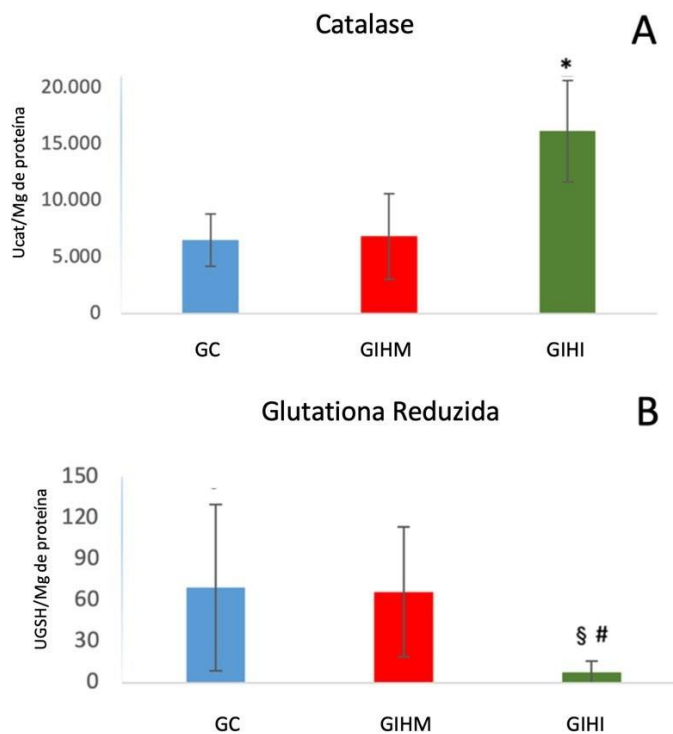


Figura 7 – Comparação das dosagens séricas da Catalase (A) e da Glutaciona reduzida (B) entre Grupo Controle (GC), Grupo Intervenção Hand Grip Manual (GIHM) e Grupo Intervenção Hand Grip Instrumentado (GIHI) ao final do tratamento. A dosagem sérica da Catalase foi maior no grupo HI do que no grupo HM (\*  $p < 0.001$ ) e do que no GC (\* $p < 0,001$ ). Em relação à glutaciona reduzida observou-se o contrário, pois a sua dosagem sérica foi menor que a do grupo HM (# $p < 0,021$ ) e que a do grupo Controle (§ $p < 0,018$ ).

#### 7.4. Discussão

As inovações agregadas ao HGI possibilitaram acompanhar a adesão dos pacientes à prescrição de exercício nos diversos parâmetros estabelecidos com a instrumentação. O acompanhamento dos pacientes que realizam protocolos de pesquisa domiciliares é difícil, por mais que os pesquisadores orientem os pacientes e estabeleçam rotinas simples e efetivas para que o protocolo prescrito possa ser cumprido.

Muitos estudos utilizam em seu desenho metodológico a intenção de tratar, no qual os pacientes são analisados de acordo com sua alocação original, independentemente do tratamento que realmente receberam. Assim, desistências, perdas de seguimento e cruzamentos são ignorados e os pesquisadores assumem que os pacientes seguiram o protocolo quando são analisados os resultados da pesquisa. Segundo Abraha et al., os desvios imprevisíveis e múltiplos nas descrições das abordagens de intenção de tratamento modificadas podem resultar em autores

descrevendo arbitrariamente a abordagem e realizando exclusões (13,14).

Quando o objeto da pesquisa envolve protocolos de atividade física, tal contexto cresce em relevo, pois a discussão da eficácia ou eficiência do protocolo necessita de um acompanhamento mais próximo do paciente para entender o real efeito do tratamento. De outro modo, a busca por protocolos eficientes, nos quais o autocuidado e a gestão do próprio treinamento ficam a cargo do paciente, ampliam a possibilidade de melhora das condições de saúde da população sem onerar o sistema de saúde.

A análise dos dados dos pacientes do GIHI ao final do protocolo, demonstrou que a adesão foi baixa (menor do que 30%) e ainda assim foi possível observar efeitos neste grupo de pacientes como aumento significativo da carga de trabalho na análise intragrupo, aumento do fluxo sanguíneo na FAV em relação aos demais grupos e alterações nas defesas antioxidantes.

Desta forma entende-se que os exercícios são importantes para a reabilitação da FAV, pois demonstraram eficiência apesar da baixa adesão. Nesta esteira, em futuros estudos será necessário avaliar cotidianamente a adesão dos pacientes ao protocolo, corrigir trajetórias e excluir pacientes que não tenham a disciplina de seguir a prescrição dos exercícios.

Houve um aumento significativo na dialisância ( $Kt/V$ ) dos pacientes do GIHM ao final do tratamento.  $Kt/V$  mede a adequação da diálise, ou seja, o quão bem o sangue está sendo filtrado, assim aumento do  $Kt/V$  percebido no GIHM demonstra que o fortalecimento da musculatura flexora de punho é eficiente na melhora da diálise dos pacientes. Da mesma forma, Giannaki et. al (15), demonstraram melhora de 20% do  $Kt/V$  em 10 pacientes recebendo tratamento por hemodiálise submetidos a um protocolo de exercícios de bicicleta por 3 horas a 40% da capacidade máxima de exercício durante a hemodiálise intradialítica. Segundo Zhao et. al (16), em um estudo com 45 participantes, divididos em três grupos: grupo controle, grupo aeróbico puro e grupo aeróbico combinado com resistência, com duração de 12 semanas de intervenção; quando comparado exercício aeróbico puro com exercício combinado de aeróbico com resistência, o segundo grupo teve aumento significativo do  $Kt/V$ . Sun et. al (17), em um estudo com 20 pacientes que realizaram bicicleta durante a hemodiálise, parando de 5 a 10 minutos para descanso se necessário, observou que também houve aumento significativo do  $Kt/V$ .

Estes resultados estão de acordo com o estudo de Zhi-Juan (18) no qual observaram aumento do  $Kt/V$  no grupo de pacientes que realizou exercícios de resistência, em relação aos que realizaram exercício aeróbico. Os autores relataram ainda que o exercício pode aumentar a velocidade do fluxo sanguíneo no tecido muscular, com alto teor de solutos, como ácido úrico, ureia e creatinina durante a diálise, aumentando assim a velocidade de transporte de soluto nas células e uma

grande quantidade de resíduos metabólicos se move para a corrente sanguínea, o que melhora as condições da hemodiálise.

Outro fator a ser discutido é o aumento do fluxo sanguíneo tanto no grupo GIHM quando comparados início e final do protocolo de exercício quanto no GIHI quando comparado aos outros dois grupos. Esse aumento talvez possa ser explicado pelo aumento do diâmetro da FAV que, embora não tenha sido encontrada diferença significativa, notou-se uma tendência de aumento interessante, assim como diversas outras tendências como, por exemplo, no fluxo sanguíneo do grupo HI quando comparado início e final do estudo. Uma possibilidade real é que, com um tamanho amostral maior, essas tendências discretas possam se destacar como diferenças estatisticamente relevantes. Mo et. al (19), em um estudo com 86 participantes divididos em grupo controle e grupo experimental, no qual o grupo experimental utilizou halteres de aproximadamente 3Kg nos dias de não diálise por um período de três meses, mostrou um aumento significativo do fluxo sanguíneo no grupo experimental quando comparado ao controle. Salimi et al. (20), em um estudo com 50 pacientes divididos em 2 grupos de 25 participantes, após uma intervenção com um programa de exercício isométrico, descreveram aumento do diâmetro, fluxo sanguíneo e espessura da parede do ramo venoso da FAV em comparação com o controle.

Em nosso estudo observou-se redução da GSH e aumento da catalase no GIHI, Segundo Haidi Hu et. al (21), sabe-se que, o *shear stress* pode regular a atividade da enzima *heme-oxygenase 1* (HO-1), com um alto fluxo induz HO-1 que pode gerar níveis mais elevados de óxido nítrico (NO) e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) o que está relacionado com a falha na maturação da FAV, já baixo fluxo pode promover a infiltração de macrófagos e produção de superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dentro da parede do vaso tendo um papel importante no remodelamento da parede do vaso. Portanto, se altos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> estão relacionados à falha ou disfunção da FAV podemos afirmar que níveis mais altos de CAT, que degrada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, estão relacionados com melhora na função da FAV. Quando temos altos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a CAT é responsável pela sua degradação, inibindo provavelmente a rota de produção da GSH, isso pode explicar por que os níveis de GLU foram encontrados são tão baixos.

Considerando os resultados desta pesquisa podemos concluir que o protocolo de exercícios proposto foi eficiente na melhora do fluxo sanguíneo da FAV, na dialisância e no aumento da CAT, uma importante defesa antioxidante, em que pese a baixa adesão dos pacientes. No entanto, entende-se que, nos protocolos dos próximos estudos, deve-se incluir análises semanais das informações relacionadas à prática dos exercícios, intensificando as orientações, bem como a busca de exercícios menos complexos e mais adaptado à rotina dos pacientes.

## 7.5. Referências Bibliográficas

1. Schaepe C, Bergjan M. Educational interventions in peritoneal dialysis: A narrative review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*. 2015.
2. Mirhelen Mendes de Abreu, David R. Walker, Ricardo C. Sesso and MBF. A cost evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease in São Paulo, Brazil. *Perit Dial Int*. 2013;33:304–315.
3. Vivekanand J, Guillermo G, Kunitoshi I, Zuo L, Saraladevi N, Brett P, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;
4. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):208–14.
5. National Kidney Foundation KDOQI. 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations Hemodialysis. National Kidney Foundation, Inc. 2006.
6. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92.
7. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Abril de 2010;25(4):1239–43.
8. Rus R, Ponikvar R, Kenda RB, Buturović-Ponikvar J. Effects of handgrip training and intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal failure. Em: *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005.
9. Leaf DA, MacRae HS-H, Grant E, Kraut J. Isometric exercise increases the size of forearm veins in patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci*. Março de 2003;325(3):115–9.
10. Wendelhag I, Fagerberg B, Wikstrand J. Adding ischaemic hand exercise during occlusion of the brachial artery increases the flow-mediated vasodilation in ultrasound studies of endothelial function. *Clin Physiol*. 1999;
11. Fess, elaine; Moran C. American Society of Hand Therapist, clinical assessment recommendations. 1981.
12. Cohen G, Dembiec D, Marcus J. Measurement of catalase activity in tissue extracts. *Anal Biochem*. 1970;
13. Higgins, J; Green S. Intention-to-treat issues. Em: *Cochrane handbook for systematic reviews on interventions*. 2008.
14. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. Junho de 2010;340:c2697.
15. Giannaki C, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, et al. The Effect of Prolonged Intradialytic Exercise in Hemodialysis Efficiency Indices. *ASAIO J*. 2011;57:213–8.
16. Zhao J, Qi Q, Xu S, Shi D. Combined aerobic resistance exercise improves dialysis adequacy and quality of life in patients on maintenance hemodialysis<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub>. *Clin Nephrol*. 2020 Jun;93(6):275-282.
17. Sun Y, Chen B, Jia Q, Wang J. [The effect of exercise during hemodialysis on

adequacy of dialysis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2002 Feb;41(2):79-81. Chinese..

18. Zhi-Juan Dong, Hai-Lin Zhang, Li-Xia Yin. Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(8): 1415– 1424.

19. Mo, Y., Song, L., Sun, C., Huang, J., Zhou, L., Zheng, S., ... Fu, X. (2020). Effect of Dumbbell Exercise on Arteriovenous Fistula in Patients Undergoing Maintenance Haemodialysis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Blood Purification*, 49(1–2), 16–24.

20. Salimi F, Majd Nassiri G, Moradi M, Keshavarzian A, Farajzadegan Z, Saleki M, Nikpoor A, Ghane M. Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access*. 2013 Jul-Sep;14(3):239-44.

21. Hu H, Patel S, Hanisch JJ, Santana JM, Hashimoto T, Bai H, Kudze T, Foster TR, Guo J, Yatsula B, Tsui J, Dardik A. Future research directions to improve fistula maturation and reduce access failure. *Semin Vasc Surg*. 2016 Dec;29(4):153-171.

## 8. DISCUSSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa é parte de um estudo principal denominado: “avaliação da efetividade de um programa exercícios para pacientes com doença renal crônica motivando o autocuidado, adesão e a autonomia.” O projeto é desenvolvido pelo serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS em parceria com o Laboratório de Biofísica em Biofísica Celular e Inflamação, da Escola de Ciências da Saúde e da Vida, e do Laboratório de Engenharia Aeroespacial, da Escola Politécnica. O projeto foi financiado pelo edital PPSUS da Fapergs.

Nesta pesquisa o objetivo foi avaliar a efetividade de um programa de exercícios, desenhado para que os pacientes com FAV disfuncionais treinassem a partir de exercícios de força, que segundo a literatura têm melhores efeitos sobre o remodelamento vascular. Nesta esteira, optamos pelo treinamento domiciliar visando a reabilitação das FAVs motivando o autocuidado e a autonomia do paciente, avaliando a adesão à realização do programa proposto.

Assim foi desenvolvido em parceria com o laboratório de engenharia aeroespacial, coordenado pelo prof. Júlio Cesar Marques de Lima, um *hand grip* instrumentalizado para registrar os exercícios realizados pelos pacientes.

Concluída esta dissertação, observou-se que, apesar da baixa adesão dos pacientes, houve melhora do fluxo sanguíneo na FAV, aumento da carga de trabalho, dialisância e alterações importantes nas defesas antioxidantes. Do mesmo modo, foi possível entender melhor o porquê da alta variância, ou seja, baixa homogeneidade no efeito benéfico dos exercícios entre os pacientes. Claramente, o resultado é diretamente proporcional a adesão.

Nos próximos estudos, iremos utilizar os dados do *hand grip* instrumentalizado para acompanhar o paciente no período do protocolo, incentivando à prática dos exercícios e excluindo eventuais pacientes que se recusem a seguir o protocolo. De outro modo, buscar-se-á um protocolo mais simples e exequível, que possa ser inserido facilmente à rotina dos pacientes

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.331.863

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE UM PROGRAMA EXERCÍCIOS PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA MOTIVANDO O AUTOCUIDADO, ADESÃO E A AUTONOMIA.

**Pesquisador:** Denizar Alberto da Silva Melo

**Área Temática:** Versão: 2

**CAAE:** 50105015.8.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.331.863 **Apresentação do Projeto:**

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública. Na década de 90 ocupava a 27ª posição entre as maiores causas de morte no mundo e subiu para a 18ª em 2010, com um crescimento mundial de 8% de pacientes dialisados ao ano. Os principais fatores de risco são: hipertensão, diabetes e obesidade; no Brasil, 34% da DRC está relacionada à hipertensão e 29% à diabetes. A eficácia da diálise pode ser medida pela sobrevida dos pacientes e diminuição do número de internações, decorrentes de complicações dos métodos de hemodiálise [(HD) falhas da fístula arteriovenosa (FAV)] e de diálise peritoneal [(DP) limitações das atividades da vida diária (AVD), na manutenção do autocuidado ou em decorrência de peritonites].

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar os efeitos da implementação de um programa de exercícios para pacientes com DRC motivando o autocuidado, adesão e autonomia.

**Objetivo Secundário:**

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.331.863

Influência dos exercícios de força muscular na autonomia dos pacientes para lidar com a DP: Influência das orientações no grau de adesão ao tratamento dialítico e ao programa de exercícios; Alterações no status inflamatório sistêmico através da dosagem das seguintes proteínas: Interleucina (IL)-6, IL-10, IL-12p-70, tumoral necrosis factor alpha (TNF-), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Interferon gama, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), transforming growth factor beta (TGF-) e nuclear factor – kappa beta (NF-); • Alterações no estresse oxidativo através da avaliação da produção das de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), da concentração de glutathione reduzida, da atividade da enzima catalase (CAT) e da enzima superóxido dismutase (SOD) Verificar os efeitos de um programa de exercícios de membro superior: • Na reabilitação de FAV e restabelecimento do fluxo sanguíneo ideal para HD; • No tempo de maturação das novas fístulas FAV. • Na síntese do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF); • No tempo para aumento do diâmetro vascular em FAVs novas; • Nas alterações no status inflamatório sistêmico através da dosagem das seguintes proteínas: Interleucina (IL)-6, IL-10, IL-12p-70, tumoral necrosis factor alpha (TNF-), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Interferon gama, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), transforming growth factor beta (TGF-) e nuclear factor – kappa beta (NF-); • Nas alterações no estresse oxidativo através da avaliação da produção das de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), da concentração de glutathione reduzida, da atividade da enzima catalase (CAT) e da enzima superóxido dismutase (SOD).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

São mínimos, desde que os pacientes sigam exatamente as orientações. Mesmo assim é possível que no início da prática de atividade física ocorram algumas dores musculares, relacionadas à adaptação dos músculos aos exercícios.

**Benefícios:**

Todos os grupos que realizarem exercícios poderão obter os benefícios da realização da

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@pucls.br



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.331.863

atividade física na melhora das suas condições clínicas ou na recuperação da funcionalidade da fístula arteriovenosa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A relevância do estudo fundamenta-se na possibilidade de que a participação em um programa de exercícios orientados pode ser eficiente na melhora das condições clínicas em pacientes que realizam diálise peritoneal domiciliar.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados.

**Recomendações:**

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

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADECATÓLICA  
DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações básicas do projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_599653.pdf	16/11/2015 16:49:14		Aceito
Outros	Lattes_pesquisadores.pdf	16/11/2015 16:48:45	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Outros	RESPOSTA_PARECER_CEP.pdf	16/11/2015 16:47:39	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_uso_dados.pdf	16/11/2015 16:46:18	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	16/11/2015 16:44:50	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Dialex_projeto.pdf	16/11/2015 16:42:30	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Outros	documento_integrado_sipesq.pdf	15/10/2015 14:07:06	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Outros	Comite_cientifico.pdf	02/10/2015 11:55:02	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	02/10/2015 11:45:50	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
Outros	Carta_Chefe_Servico.pdf	02/10/2015 11:34:50	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/10/2015 11:32:53	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito

Continuação do Parecer: 1.331.863

Folha de Rosto	dialex_Folha_rosto.pdf	02/10/2015 11:27:37	Denizar Alberto da Silva Melo	Aceito
----------------	------------------------	------------------------	-------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Novembro de 2015

Assinado por: Denise Cantarelli Machado(Coordenador)

**Endereço:** Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@pucrs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - Térreo  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3513  
E-mail: [propesq@pucrs.br](mailto:propesq@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br](http://www.pucrs.br)