

---

Resposta Inflamatória Aguda a Exercício Resistido e Aeróbio em Doentes Renais Crónicos

**João Torres**

**Nº29696**

---

Dissertação

Mestrado em Ciências da Educação Física e Desporto: Especialização em Exercício Físico e Saúde

---

Orientado por:

Professor Doutor Diogo Luís Campos Vaz Leal

Professor Doutor João Luís Campos Pereira da Cruz Viana

---

2019

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, Professor Doutor João Viana, por todo seu apoio, conhecimento e sugestões e pela disponibilidade ao longo deste ano. Gostaria também de agradecer ao Professor Doutor Diogo Leal, meu coorientador, pelas recomendações, ajuda e incentivos para a realização deste trabalho.

Gostaria também de agradecer à Mestre Daniela Cardoso, bem como ao Enfermeiro Pedro Martins, como a todos enfermeiros e staff da clínica Nephrocare de Vila Nova de Gaia, que me ajudaram durante este ano.

Por último, mas certamente não menos importante, gostaria de agradecer aos meus amigos, principalmente à Ana Carvalho, Daniel Ribas, José Adriano e Rui Silva que me acompanharam desde o primeiro ano de licenciatura até ao último ano de mestrado. Também gostaria de agradecer aos meus amigos Eirini Kydonaki, Hugo Rodrigues e Rui Silva que me acompanharam no meu percurso de mestrado. Em particular, devo agradecer aos meus pais e à minha namorada, que estiveram presentes em todas as etapas da minha vida e sempre acreditaram em mim e me deram forças para superar todos os obstáculos.

## Resumo

A doença renal é uma doença provocada pela diminuição progressiva da função renal. Em estágios mais avançados da doença, existe uma prescrição semanal de tratamento em hemodiálise, o que provoca nos pacientes uma maior inatividade física e um aumento da resposta inflamatória do corpo que pode levar a doenças cardiovasculares.

A presente tese procura examinar se o exercício físico (aeróbio e resistido) apresenta um efeito agudo na resposta da interleucina-6 e interleucina-10 na circulação em doentes renais crónicos, procurando também averiguar os efeitos do tipo de exercício nessas mesmas respostas inflamatórias. No projeto de investigação voluntariaram-se 10 pacientes com doença renal crónica em estágio 5 de progressão da doença, realizando, por conseguinte, hemodiálise três vezes por semana.

O estudo teve como objetivo analisar os efeitos agudos do exercício aeróbio e resistido durante a hemodiálise, tendo os pacientes sido o seu próprio grupo de controlo.

Uma única sessão de exercício (resistido e aeróbio) não induziu aumentos estatisticamente significativos dos valores da interleucina-6 e interleucina-10 na circulação plasmática.

**Palavras-chave:** doença renal crónica; hemodiálise; interleucina; intradialítico; exercício resistido; exercício aeróbio, inflamação.

## Abstract

Kidney disease is a disease caused by the progressive decrease in renal function. In more advanced cases of the disease, there is a weekly prescription for haemodialysis treatment, which causes in patients a greater physical inactivity and an increased inflammatory response in the body that can lead to cardiovascular disease.

This research seeks to understand whether physical exercise (aerobic and resistance) has an acute effect on the response of circulating interleukin-6 and interleukin-10 in chronic kidney disease patients. It is also intended to examine the effects that the type of exercise may have on these responses. This present thesis' study has recruited 10 volunteer patients with stage 5 chronic kidney disease, therefore undergoing haemodialysis three times a week.

The study aimed to analyse the acute effects of aerobic and resistance exercise during haemodialysis, and the patients were their own control group.

A single exercise session (resistance and aerobic) did not statistically induce values of interleukin-6 and interleukin-10 values in plasma circulation.

**Keywords:** chronic kidney disease; haemodialysis; interleukin; intradialytic; resistance exercise; aerobic exercise.

## Índice

|                                                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|
| Agradecimentos.....                                                            | ii   |
| Resumo .....                                                                   | iii  |
| Abstract .....                                                                 | iv   |
| Índice de Figuras .....                                                        | vii  |
| Índice de Tabelas .....                                                        | viii |
| Lista de abreviaturas e símbolos .....                                         | ix   |
| 1. Introdução .....                                                            | 1    |
| 2. Insuficiência renal.....                                                    | 3    |
| 2.1. Insuficiência renal aguda .....                                           | 4    |
| 2.2. Insuficiência renal crónica .....                                         | 4    |
| 2.2.1. Causas para a Insuficiência Renal Crónica.....                          | 6    |
| 2.2.1.1. Diabetes .....                                                        | 7    |
| 2.2.1.2. Hipertensão.....                                                      | 7    |
| 2.2.1.3. Glomerulonefrite.....                                                 | 8    |
| 2.2.1.4. Fatores genéticos.....                                                | 8    |
| 2.2.1.5. Obesidade.....                                                        | 9    |
| 2.2.1.6. Idade .....                                                           | 10   |
| 2.2.1.7. Fibrose .....                                                         | 10   |
| 2.2.2. Estágios da doença renal crónica .....                                  | 10   |
| 2.3. Diálise.....                                                              | 11   |
| 2.3.1. Hemodiálise.....                                                        | 11   |
| 2.3.2. Complicações em pacientes renais crónicos submetidos a hemodiálise .... | 12   |
| 2.3.2.1. Anemia .....                                                          | 12   |
| 2.3.2.2. Hipotensão arterial .....                                             | 13   |
| 2.3.2.3. Hipertensão arterial .....                                            | 13   |
| 2.3.2.4. Hipoglicemia.....                                                     | 13   |
| 2.3.2.5. Doenças cardiovasculares .....                                        | 13   |
| 2.3.2.6. Câibras.....                                                          | 14   |
| 2.3.3. Alterações músculo-esqueléticas em pacientes em hemodiálise.....        | 14   |
| 2.3.4. Inatividade física em pacientes em hemodiálise .....                    | 15   |
| 2.4. Atividade física e exercício físico .....                                 | 16   |
| 2.4.1. Treino resistido .....                                                  | 16   |
| 2.4.2. Treino aeróbio .....                                                    | 17   |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 2.5. Interleucina-6 .....                               | 18 |
| 2.5.1. Resposta aguda da IL-6 ao exercício físico.....  | 18 |
| 2.6. Interleucina 10 .....                              | 23 |
| 2.6.1. Resposta aguda da IL-10 ao exercício físico..... | 23 |
| 3. Metodologia .....                                    | 28 |
| 3.1. Aprovação de ética .....                           | 28 |
| 3.2. Caracterização da população .....                  | 28 |
| 3.3. Desenho de estudo.....                             | 28 |
| 3.4. Avaliações físicas .....                           | 32 |
| 3.4.1. <i>Incremental shuttle walking test</i> .....    | 32 |
| 3.4.2. <i>Time up and go test</i> .....                 | 32 |
| 3.4.3. <i>Sit to stand 60 seconds test</i> .....        | 33 |
| 3.4.4. <i>Handgrip</i> .....                            | 33 |
| 3.4.5. <i>Sit to stand test 5</i> .....                 | 33 |
| 3.5. Recolha e processamento de plasma.....             | 34 |
| 3.6. Análise de IL-6.....                               | 34 |
| 3.7. Análise de IL-10.....                              | 35 |
| 3.8. Análise estatística .....                          | 35 |
| 4. Resultados .....                                     | 36 |
| 5. Discussão .....                                      | 38 |
| 6. Conclusão.....                                       | 42 |
| Referências bibliográficas.....                         | 43 |

## Índice de Figuras

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| Figura 3. 1. Desenho de Estudo .....                         | 30 |
| Figura 4. 1. Concentração de IL-10 no momento A.....         | 37 |
| Figura 4. 2. Concentração de IL-10 no momento B.....         | 37 |
| Figura 4. 3. Concentração de IL-6 no momento A.....          | 37 |
| Figura 4. 4. Concentração de IL-6 no momento B.....          | 37 |
| Figura 4. 5. Concentração de IL-10 no tipo de exercício..... | 37 |
| Figura 4. 6. Concentração de IL-6 no tipo de exercício ..... | 37 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 2. 1. Resumo dos efeitos agudos do exercício no biomarcador IL-6 .....                       | 22 |
| Tabela 2. 2. Resumo dos efeitos agudos do exercício no biomarcador IL-10 .....                      | 27 |
| Tabela 3. 1. Caracterização antropométrica da população em estudo (média $\pm$ desvio padrão) ..... | 28 |
| Tabela 3. 2. Critérios de inclusão e exclusão .....                                                 | 29 |
| Tabela 3. 3. Protocolo de exercício resistido .....                                                 | 31 |
| Tabela 3. 4. Protocolo de exercício aeróbio .....                                                   | 31 |
| Tabela 4. 1. Resultados das avaliações físicas .....                                                | 36 |

## Lista de abreviaturas e símbolos

% - Percentagem

< - Menor que

> - Maior que

± - Mais-menos

ANOVA – Análise de Variância

CTL - Controlo

DCV - Doença cardiovascular

DP – Desvio Padrão

DRC - Doença renal crónica

DRCT - Doença renal crónica terminal

ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay

G – Gauge (diâmetro de agulha)

g – grama

h - horas

HIIE - High Intensity Intermittent Aerobic Exercise

IL- 1 – Interleucina - 1

IL-4 – Interleucina - 4

IL-6 – Interleucina - 6

IL-8 – Interleucina - 8

IL-10 – interleucina - 10

IL-12 – interleucina - 12

IL-18 – Interleucina – 18

IL-1ra – Recetor antagonista de Interleucina-1

IL-1β – interleucina – 1 Beta

IMC - índice de massa corporal

INF-γ - interferon-gama

ISWT - Incremental Shuttle Walking Test

Kg - quilograma

K<sub>2</sub>EDTA - Acido etilemodiaminotetracetico bipotássio

K<sub>3</sub>EDTA - Acido etilemodiaminotetracetico tri-potássio

KDIGO - Kidney disease improving global outcomes

L - Litro

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos – 1

min – Minuto

mL – mililitro

mmHg – milímetros de Mercúrio

m - metro

NaCl - Cloreto de sódio

NaHCO<sub>3</sub> - Bicarbonato de sódio

PCR- Proteína C-reativa

RM - Repetição máxima

SGLT2 - Sódio/glicose2

sIL-6R - Recetor solúvel de IL-6

SRc - Creatina sérica

SSE – Steady State Exercise

sTNF-R1 - Recetor 1 de TNF- $\alpha$  solúvel

Stnf-R2 - Recetor 2 de TNF- $\alpha$  solúvel

TFG - Taxa de filtração glomerular

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose tumoral-alfa

UACR - Albumina/creatinina

UPCR - Proteína/creatinina

$\dot{V}O_{2max}$  - Consumo máximo de oxigénio

$\dot{V}O_{2pico}$  – Consumo máximo de oxigénio plateau

1RM – Repetição Máxima

## 1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial, com uma incidência crescente e uma forte tendência à sua progressão, com o número de pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) a aumentar cada vez mais, com um crescimento de 1% por ano (Romagnani et al., 2017). A DRC em 1990 era a 25ª causa de morte a nível mundial e passou para a 17ª causa de morte em 2015 (Romagnani et al., 2017). As consequências da DRC incluem não apenas insuficiência renal, como também diminuição da função renal e doenças cardiovasculares (DCV) (Kronenberg, 2009).

A avaliação da DRC baseia-se na análise da taxa de filtração glomerular (TFG). Esta é definida com base na presença de albumina na urina ou pela diminuição da função renal (isto é, TFG  $<60\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$ ). Um paciente é diagnosticado com DRC, quando existe anormalidades da estrutura ou função renal, que persistam por mais de 3 meses (KDIGO, 2012).

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado em pacientes com DRC. Porém, o tratamento de hemodiálise pode aumentar a incidência de complicações subjacentes, como por exemplo, anemia, hipotensão e hipertensão arterial, hipoglicemia, DCV e câibras (Zwang et al., 2016).

Os pacientes com DRC geralmente tem um nível mais alto de inatividade física do que a população em geral, que pode induzir a um declínio no funcionamento neuromuscular, a uma redução na tolerância do exercício físico e redução na aptidão cardiorrespiratória (Zelle et al., 2017). A inatividade física é um problema clínico nos pacientes com DRC que realizam tratamento dialítico. Contribui para a incapacidade física que está associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade (Cupisti et al., 2017).

Cada vez mais existe um aumento da ciência no sentido de examinar a existência de benefícios do exercício físico nesta população. Dados atuais mostram uma melhoria na capacidade física e tolerância ao exercício, com consecutivo aumento da massa muscular, redução do risco de doença cardiovascular e da inflamação e

melhoria da qualidade de vida (Baria et al., 2014; Greenwood et al., 2015; Viana et al., 2014; Watson et al., 2017).

O exercício físico promove aumentos na função imunológica, principalmente através de respostas anti-inflamatórias. Essas modificações dependem de aspectos fundamentais do treino, como intensidade, duração e volume (Pedersen, 2009). Estudos demonstraram a eficiência do treino resistido, promovendo a perda de gordura e melhorando a capacidade aeróbica, com benefícios, por exemplo, a nível cardiorrespiratório (Agostinete et al., 2016; Peake et al., 2006; Phillips et al., 2010). Relativamente ao exercício aeróbio, estudos científicos demonstram os seus benefícios na promoção da perda de gordura e melhoria da capacidade aeróbica, cardiorrespiratória, entre outros (Cullen et al., 2016; Hojbjerre et al., 2007). A literatura demonstra que o exercício aeróbio é eficaz na melhoria da tolerância à glicose, promovendo a resposta de citocinas, levando a um estado anti-inflamatório, porém essas modificações dependem do protocolo do exercício, composição corporal, idade, e aptidão física (Almada et al., 2013; Cabral et al., 2015; Lyngsø et al., 2002).

As evidências científicas têm vindo a demonstrar os potenciais benefícios do exercício físico intradialítico em pacientes com DRC. Assim, surge a questão sobre que tipo de exercício (aeróbio e resistido) tem mais impacto nas respostas inflamatórias. Portanto, a presente tese enfoca na resposta aguda na inflamação do exercício aeróbio e resistido intradialítico em pacientes com DRC.

O segundo capítulo da presente tese releva informação importante que suporta e apoia a realização desta tese de Mestrado. O terceiro capítulo descreve o desenho do estudo e os métodos utilizados para o desenvolvimento do estudo de investigação apresentado. No quarto capítulo são apresentados os resultados obtidos, sendo que o capítulo seguinte apresenta uma discussão cuidada dos mesmos. Finalmente o sexto e último capítulo fornece a conclusão da presente tese, bem como as suas implicações.

## 2. Insuficiência renal

A insuficiência renal é uma doença provocada pela diminuição progressiva da função renal (Rahman e Smith, 1998). O rim é um órgão multifuncional com competência no papel excretório na remoção de resíduos, como toxinas e metabólitos através da formação de urina (Lawrence et al., 2018). O aparelho urinário tem como função assegurar a depuração do sangue, extraindo os resíduos que resultam do metabolismo e expulsando-os para o exterior sob forma de urina (Zhuo e Li, 2013). É também o órgão responsável pela síntese e secreção de eritropoietina e renina, e gliconeogénese (Lawrence et al., 2018).

Os nefrónios, unidades funcionais do rim, são os responsáveis pela filtração do sangue (Zhuo e Li, 2013). Existem, em média, um milhão de nefrónios por rim (Bertram et al., 2011). Durante o crescimento, os nefrónios disponíveis aumentam de tamanho para lidar com o aumento da carga renal. Com o envelhecimento, o número de nefrónios tende a diminuir, o que, como consequência, pode induzir em uma hipertrofia nos nefrónios remanescentes (Webster et al., 2017).

A avaliação da função renal é realizada pela taxa de filtração glomerular (TFG), que tem como objetivo medir o grau de depuração de substâncias que são filtradas pelos glomérulos e não sofrem reabsorção ou secreção tubular (Soares et al., 2009).

Verificando-se uma TFG inferior a 15 mL / min por 1,73 m<sup>2</sup>, diagnosticar-se-á insuficiência renal, levando à necessidade de tratamento por diálise (explicada em detalhe no Capítulo 2.3, pág. 11 na presente tese) ou transplante renal. Como consequência de uma TFG reduzida, existe um maior risco de incidência de complicações potencialmente mais avançadas, tais como o aumento do risco de doença cardiovascular, lesão renal aguda, infeção e comprometimento cognitivo e da função renal (Eckardt et al., 2013; Hsu et al., 2008; Kazancioğlu, 2013).

As causas desta doença são várias, sendo as principais a diabetes e a hipertensão (Jha et al., 2013) as quais, consequentemente, reduzem a capacidade dos rins de proceder à eliminação dos resíduos produzidos pelo organismo, o que provoca uma alteração na composição dos líquidos que o constituem (Kazancioğlu, 2013).

A insuficiência renal pode ser aguda, onde aparece de uma forma repentina, tendendo normalmente a ser recuperável, ou crônica, quando a falência dos rins se produz de forma lenta e progressiva (Rahman e Smith, 1998).

## 2.1. Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda é uma doença que afeta a estrutura e a função do rim (Makris e Spanou, 2016). É definida por uma queda abrupta na TFG num espaço de 48h (Sam, 2014), que se manifesta clinicamente por um aumento abrupto e sustentado dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina (Endre et al., 2011).

Segundo Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO (2012), a lesão renal aguda é definida sob os seguintes valores:

- Aumento da creatinina sérica (SCr) em 0,3mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) num intervalo de 48h;
- Aumento na SCr para 1,5 vezes dos valores de referência em repouso verificado ou presumido ter ocorrido nos sete dias anteriores;
- Volume urinário de 0,5ml/kg/h durante um período de 6h.

Sintomas associados à insuficiência renal aguda podem advir de condições médicas como a azotemia pré-renal, uma oclusão da artéria renal, doença dos pequenos vasos, doença glomerular, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, obstrução intratubular e pós-renal, entre outras (KDIGO, 2012; Makris e Spanou, 2016).

## 2.2. Insuficiência renal crônica

A progressão de insuficiência renal aguda para crônica acontece quando existe anormalidades na função renal durante um período de três meses. A DRC é um problema de saúde pública mundial, com uma incidência crescente e uma forte tendência à sua progressão, com o número de pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) a aumentar cada vez mais (Romagnani et al., 2017). As consequências da DRC incluem não apenas insuficiência renal, como também diminuição da função renal e doenças cardiovasculares (DCV) (Kronenberg, 2009). Os doentes com DRCT necessitam de transplante renal, porém existem parâmetros

de seleção que os pacientes necessitam de ultrapassar. Os doentes são avaliados de acordo com a idade e comorbidades (Romagnani et al., 2017). Assim, torna-se importante a monitorização regular e atenta de pacientes com DRC, com foco na prevenção de uma eventual progressão para DRCT (Nkuipou-Kenfack et al., 2014).

Segundo a KDIGO (2012), a avaliação da DRC baseia-se na causa, na TFG e na albuminúria. Esta é definida com base na presença de albumina (proteína que funciona como transportador e ajuda a manter o volume e pressão do sangue; no processo de filtração os glomérulos estando danificados, permitem que a albumina passe do sangue para a urina) na urina, pela diminuição da função renal (isto é TFG  $<60\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$ ), ou por um decréscimo no débito de urina, isto é, oligúria (Levey et al., 2011).

A avaliação começa primeiro por medir a concentração da SCr sob condições estáveis, usada para estimar a TFG (Rule et al., 2009). Os resultados dos testes baseados na SCr podem ser influenciados por alterações no volume muscular (atrofia ou hipertrofia), ingestão dietética de carne vermelha cozida e alterações na secreção tubular de creatinina devido à exposição a drogas (Rule e Glasscock, 2013).

A cistatina C tem demonstrado ter uma correlação superior com TFG do que à SCr, devido principalmente a alterações no volume muscular e ingestão de carne vermelha. Foram propostas abordagens utilizando concentrações de cistatina C, devido a esta não ser influenciada pelo volume muscular, nem pela dieta. Por outro lado, as fórmulas baseadas em cistatina C para estimar a TFG podem ser afetadas por inflamação, obesidade, doenças da tiroide, diabetes e administração de esteroides (Stevens et al., 2009).

A excreção urinária anormal de albumina ou proteína total é essencial para detetar a DRC quando a TFG é normal, e contribui para avaliação do prognóstico (Matsushita et al., 2015). A proteinúria ou albuminúria podem ser determinadas de várias formas, incluindo métodos qualitativos simples, como por exemplo testes de turvação da urina, testes de concentração de albumina na urina, amostras aleatórias de urina para calcular a relação proteína/creatinina (UPCR) ou a relação albumina/creatinina (UACR), ou coletas de urina de 24 horas para medir a excreção absoluta de proteína e albumina (Fotheringham et al., 2014). Os métodos UPCR e UACR podem ser

influenciados pela taxa de excreção de creatinina urinária prevalente. Baixa excreção de creatinina (por exemplo, em pacientes com sarcopenia), pode aumentar os valores de UPCR e UACR, mesmo em taxas normais de excreção absoluta de proteína e albumina. Deste modo, um ajuste para o efeito de excreção urinária de creatinina pode aumentar a precisão das medidas de UPCR e UACR (Glasscock, 2016).

Existem também exames de imagem renal (por exemplo, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) que ajudam a detetar e a determinar a causa da DRC. Os exames de imagem são particularmente valiosos, porque fornecem informações sobre o tamanho, contornos, localização e tamanho dos rins, bem como a sua densidade e estrutura anatómica. Lesões específicas, como quistos, dilatação de ureteres ou pelve renal, calcificação e cicatrizes, podem fornecer informação muito importante no conhecimento das causas influenciadoras da DRC (Li et al., 2017).

De facto, uma diminuição na função e estrutura renal poderá conduzir a uma redução efetiva da qualidade de vida nesta população. A qualidade de vida nos pacientes com DRC em todos os estágios da doença é bastante reduzida, principalmente em pacientes que se encontram em tratamento, como por exemplo, em hemodiálise e diálise peritoneal (Cruz et al., 2011). Os pacientes cuja doença se encontra em estágios mais avançados (apresentados no capítulo 2.2.2., pág. 10) deparam-se com problemas biológicos, fisiológicos, funcionais, anatómicos, sociais e psicológicos, o que interfere com a qualidade de vida de cada um (Kimmel e Patel, 2006). O tratamento de hemodiálise é normalmente prescrito três vezes por semana, implicando a incidência de sintomas como a fadiga, câibras, dores musculares, distúrbios de sono, dispneia, depressão, náuseas e vômitos (A. Zwang et al., 2016; Garcia et al., 2017; Wyld et al., 2016).

### 2.2.1. Causas para a Insuficiência Renal Crónica

As duas principais causas de incidência futura de DRC são a existência de diabetes e/ou hipertensão (Jha et al., 2013). Porém, também existem outros fatores que contribuem para a incidência da DRC, como por exemplo, glomerulonefrites, fatores genéticos, obesidade, idade e fibrose (Kazancioğlu, 2013; Romagnani et al., 2017).

### 2.2.1.1.Diabetes

A diabetes é a principal causa da DRC (Jha et al., 2013). É causada por problemas relacionados com a produção e/ou ação da insulina, por sua vez, a insulina é uma hormona que controla a quantidade de açúcar no sangue (Brown et al., 2010). A diabetes tipo 1 é uma doença autoimune que destrói a produção de insulina no pâncreas. Na diabetes tipo 2 o corpo não utiliza a insulina efetivamente. A diabetes pode provocar danos nos nefrónios devido aos níveis de glicemia que ao longo dos anos começa a danificar as artérias, porém este dano é ainda mais grave se coexistir com hipertensão arterial. Estando associada à hiperfiltração glomerular evidenciada pelo aumento da TFG. A hiperglicemia promove a reabsorção de sódio no cotransportador de sódio/glicose2 (SGLT2) no túbulo proximal. Este processo provoca a inatividade do feedback túbulo glomerular e ativa o sistema renina-angiotensina no túbulo renal. A hiperventilação glomerular induzida pela diabetes em pacientes mais jovens e com um número normal de nefrónios é, normalmente, superada após alguns anos. Porém, numa população onde o número de nefrónios seja patologicamente reduzido, a diabetes atua de uma forma mais evidente na hiperventilação glomerular e, como consequência, resulta na perda de nefrónios (Romagnani et al., 2017).

### 2.2.1.2.Hipertensão

A hipertensão é a segunda causa da DRC e pode ser classificada como primária (essencial) ou secundária (Brown et al., 2010). Por outro lado, a DRC é a forma mais comum de hipertensão secundária, sendo assim, um fator de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular (Tedla et al., 2011).

- **Hipertensão primária** – entende-se por uma pressão arterial elevada (>140/90mmHg) para a qual não se detetam causas médicas. É influenciada pela tensão psicológica relacionada com o stress e depende de fatores genéticos (Johnson et al., 2005).
- **Hipertensão secundaria** – é causada por outras condições que afetam os rins, as artérias, o coração ou o sistema endócrino (por exemplo, hipertensão renal causada por estenose da artéria renal, hipertiroidismo, hipercortisolemia, entre outras complicações) (Kalra, 2007).

A DRC e a hipertensão estão interligadas por uma relação de causa/efeito. Os declínios na função renal são normalmente associados ao aumento da pressão arterial e, elevações sustentadas na pressão arterial contribuem para o aceleração da progressão da função renal (Judd e Calhoun, 2015).

### 2.2.1.3. Glomerulonefrite

A glomerulonefrite é dividida em aguda e crónica, sendo que, as suas condições causam inflamação e danos no glomérulo. O reconhecimento é essencial e normalmente é utilizado o exame de urina com fita reagente, como forma de detetar maiores quantidades de sangue e albumina. Porém, recolha de biópsia renal é necessária para ser feito um diagnóstico mais detalhado (Evans e Taal, 2011).

- **Glomerulonefrite aguda** – a patogenia predominante da glomerulonefrite aguda é um mecanismo imune: os complexos antígeno-anticorpo, criam depósitos nos glomérulos e levam a lesões glomerulares. Em algumas doenças produzem-se anticorpos contra a membrana basal glomerular (exemplo Síndrome de *Goodpasture*) que destroem a estrutura dos glomérulos (Savige et al., 2019).

A glomerulonefrite aguda caracteriza-se por uma manifestação súbita de hematúria e proteinúria. Muitas vezes, estes sintomas são acompanhados por hipertensão, edema e função renal comprometida (TFG diminuída) (Toda et al., 2018)

- **Glomerulonefrite crónica** – quase todas as formas de glomerulonefrite aguda têm tendência a progredir. Os indícios da glomerulonefrite crónica são a incidência de hipertensão, micro e macro hematúria, comprometimento renal de evolução lenta e proteinúria frequente >3g/dia (Ihm, 2015).

A glomerulonefrite crónica caracteriza-se por fibrose glomerular e túbulo intersticial progressiva e irreversível. Leva a uma redução na TFG e na retenção de toxinas urémicas (Toda et al., 2018).

### 2.2.1.4. Fatores genéticos

A doença renal policística é o distúrbio monogenético mais comum causador da DRC. É herdada de forma autossómica dominante e apresenta-se normalmente entre

a terceira e a quarta década de vida. Está associada a manifestações extra-renais, incluindo quistos que envolvem outros órgãos, bem como aneurismas e anormalidades valvulares cardíacas. Por outro lado, também existe a Síndrome de Alport, uma condição associada a nefrite hereditária progressiva e surtos neurossensoriais (Evans e Taal, 2011). Assim, os fatores genéticos e o histórico familiar têm de ser tidos em conta, porque podem ser um potencial para um novo paciente com DRC (Kazancioğlu, 2013).

### 2.2.1.5. Obesidade

A obesidade pode originar a hipertrofia e hiperfiltração glomerular e, assim, originar um aceleração da lesão renal, aumentando deste modo a tensão da parede capilar dos glomérulos e diminuindo a densidade podocitária (epitélio visceral renal) (Chang e Kramer, 2012).

A obesidade pode contribuir para uma patogénese do dano renal por inflamação, stress oxidativo, disfunção, hipervolemia e distúrbios da adipocina (Kazancioğlu, 2013). Para além do índice de massa corporal (IMC) elevado, o excesso de peso, principalmente, com o volume mais denso na zona abdominal, está associado a um risco aumentado de DRC (Kazancioğlu, 2013).

Segundo Kwakernaak et al. (2013), um elevado rácio cintura-quadril está associado a uma menor TFG, menor fluxo plasmático renal efetivo e maior fração de filtração, mesmo após o ajuste para o sexo, idade, pressão arterial média e IMC.

Em geral, a associação entre obesidade e lesões renais, sugere que a hiperfiltração glomerular induzida pela obesidade contribui diretamente para a perda de nefrónios. Várias hormonas derivadas do tecido adiposo, bem como inflamação sistémica associada à obesidade, também podem contribuir para essa mesma perda de nefrónios (Kramer et al., 2016). A obesidade mórbida (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade moderada (IMC de 30kg a 34,9kg/m<sup>2</sup>) em combinação com outros fatores (tais como, variantes genéticas, baixo número de nefrónios ou idade avançada) podem levar ao desenvolvimento de proteinúria e DRC progressiva (Vivante et al., 2012).

### 2.2.1.6. Idade

Com o avanço da idade existe um declínio da TFG que pode estar relacionado com o envelhecimento fisiológico, fatores genéticos, hipertensão arterial, doenças que implicam lesão renal, aumento do peso corporal ou uma combinação destes fatores (Evans e Taal, 2011). Histologicamente, o envelhecimento renal apresenta-se como esclerose glomerular, com a respetiva atrofia dos nefrónios e subsequente fibrose intersticial (Carney, 2017).

### 2.2.1.7. Fibrose

A perda de nefrónios envolve respostas não específicas de cicatrização de feridas que incluem fibrose intersticial (Romagnani et al., 2017). Assim, pode ocorrer infiltração de células imunes, como albuminúria e, em diabetes, glicosúria, que acabam por ativar as células epiteliais tubulares proximais, resultando na secreção de mediadores pró-inflamatórios e profibróticos que promovem a inflamação intersticial e fibrose (Kaissling et al., 2013).

## 2.2.2. Estágios da doença renal crónica

A DRC divide-se em cinco estágios, sendo que os primeiros dois são considerados estágios iniciais da doença. Os restantes estágios já são considerados como uma fase mais avançada da doença, sendo o estágio cinco o mais grave. Abaixo apresenta-se uma breve descrição dos cinco estágios da DRC.

- **Estágio 1** – dano renal com TFG normal ou elevada ( $\geq 90\text{mL/min}$  [ $\geq 1,50\text{mL/s}$ ] por  $1,73\text{m}^2$ );
- **Estágio 2** – dano renal com discreta diminuição na TFG ( $60\text{-}89\text{mL/min}$  [ $1,00\text{-}1,48\text{mL/s}$ ] por  $1,73\text{m}^2$ );
- **Estágio 3** – dano renal com diminuição moderada da TFG ( $30$  a  $59\text{mL/min}$  [ $0,50$  a  $0,98\text{mL/s}$ ] por  $1,73\text{m}^2$ );
- **Estágio 4** – dano renal com diminuição severa da TFG ( $15$  a  $29\text{mL/min}$  [ $0,25$  a  $0,48\text{mL/s}$ ] por  $1,73\text{m}^2$ );
- **Estágio 5** – insuficiência renal com TFG  $<15\text{mL/min}$  ( $<0,25\text{mL/s}$ ) por  $1,73\text{m}^2$  (Stigant et al., 2003).

## 2.3. Diálise

A diálise é um processo artificial que envolve a remoção de resíduos e excesso de água do sangue, sendo que, o critério para a realização de diálise é um funcionamento deficiente dos rins quando estes não conseguem realizar o processo de filtração do sangue (Stegmayr, 2017).

A diálise deve ser instituída sempre que a TFG for  $<15\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$  e existir um ou mais dos seguintes sintomas: sinais ou sintomas de uremia e incapacidade de controlar o estado de hidratação, pressão arterial ou deterioração progressiva do estado nutricional. Em qualquer um dos casos inumerados, a diálise deve ser iniciada antes que a TFG tenha reduzido para os  $6\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$ . Pacientes de alto risco, como por exemplo, pacientes diabéticos, podem beneficiar de um início precoce. Para garantir que a diálise é iniciada antes da TFG ser de  $6\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$ , é necessário estabelecer um padrão de objetivo que permita que a diálise seja regularizada entre os 8 a  $10\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$  (Tattersall et al., 2011).

Existem dois tipos de procedimentos de diálise: hemodiálise e diálise peritoneal. A diálise peritoneal é recomendada para pacientes mais jovens, normalmente associados a um estilo de vida mais ativo, podendo ser realizada em casa através da utilização de um dispositivo portátil, enquanto que, a hemodiálise é prescrita para pacientes com função renal residual (Vadakedath e Kandi, 2017).

### 2.3.1. Hemodiálise

A hemodiálise consiste na remoção de resíduos e do excesso de água no sangue utilizando um filtro externo denominado por dialisador, que contém uma membrana semipermeável. A separação dos resíduos é feita criando um gradiente de fluxo em contracorrente, onde o fluxo sanguíneo está numa direção e o fluido do dialisador se encontra na direção oposta (Hur et al., 2019).

O princípio básico da hemodiálise é o movimento ou difusão de partículas de soluto através de uma membrana semipermeável. Difundem o gradiente de concentração da circulação para o dialisador (bicarbonato de sódio  $[\text{NaHCO}_3]$ , cloreto de sódio  $[\text{NaCl}]$ , ácido concentrado e água desionizada). Durante a sua difusão no dialisador, o tamanho das partículas, por sua vez, determina a taxa de difusão através da

membrana semipermeável, ou seja, quanto maior o tamanho de partículas de soluto, mais lenta é a taxa de difusão através da membrana semipermeável (Vadakedath e Kandi, 2017).

Durante os tratamentos de hemodiálise, a água e o sódio não são normalmente removidos por difusão, mas sim pelo processo de ultrafiltração. A ultrafiltração é comumente realizada pela redução de pressão hidrostática do compartimento do dialisato de um dialisador, permitindo assim, que a água, contendo eletrólitos e outras substâncias permeáveis, se mova do plasma para o dialisador (Sam, 2014).

Para que o sangue possa ser filtrado pelo dialisador, é necessária uma intervenção cirúrgica para criação um acesso vascular. Existem dois tipos de acesso vascular, sendo eles a fístula arteriovenosa (ligação que conecta uma artéria a uma veia) e o cateter de acesso vascular. A pressão existente na fístula e no cateter é sempre monitorizada durante todo o processo de hemodiálise (Hur et al., 2019).

### 2.3.2. Complicações em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado em pacientes com DRC. Porém, o tratamento de hemodiálise pode aumentar a incidência de complicações subjacentes, como por exemplo anemia, hipotensão e hipertensão arterial, hipoglicemia, DCV e câibras (Zwang et al., 2016).

#### 2.3.2.1. Anemia

As causas de anemia na DRC incluem fatores como a redução da produção de eritropoietina renal, redução do tempo de vida dos eritrócitos, absorção intestinal prejudicada pela hepcidina (um dos principais reguladores de ferro) e perdas sanguíneas repetitivas em pacientes em hemodiálise (KDIGO, 2012). A anemia na DRC pode induzir à fadiga, fraqueza, diminuição da atenção e sonolência (Romagnani et al., 2017).

### 2.3.2.2.Hipotensão arterial

A hipotensão induzida pelo tratamento de hemodiálise é um problema clínico grave. É uma das complicações mais frequentes no tratamento, acabando por diminuir a qualidade de vida do paciente, aumentando o risco de mortalidade (Sulowicz e Radziszewski, 2006). O principal fator para hipotensão durante hemodiálise é a rápida redução do volume sanguíneo devido a ultrafiltração e diminuição da osmolaridade extracelular durante a sessão de hemodiálise. É necessário ter particular atenção aos pacientes mais idosos e/ou diabéticos, porque correm um risco acrescido de terem episódios de hipotensão no tratamento por hemodiálise (Sulowicz e Radziszewski, 2006).

### 2.3.2.3.Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é prevalente e contribui para a alta carga de morbilidade e mortalidade cardiovascular em pacientes que realizam hemodiálise (Georgianos e Agarwal, 2016). O controlo restrito do volume de sódio e o controlo do peso seco do paciente são abordagens bastante utilizadas para o tratamento da hipertensão. Porém, também são acompanhadas pela prescrição de medicação anti-hipertensiva, por forma a regular de modo mais eficaz as variações na pressão arterial (Georgianos e Agarwal, 2016).

### 2.3.2.4.Hipoglicemia

A hipoglicemia está associada a desfechos desfavoráveis para os pacientes em hemodiálise. O risco de hipoglicemia e mortalidade é alto na DRCT, sendo que este aumento do risco é atribuído à homeostase da glicose e à diminuição da gliconeogénese renal. Além dos riscos inumerados, a desnutrição e a neuropatia atenuam a ação contrarreguladora, metabólica e respostas hormonais à hipoglicemia (Gianchandani et al., 2018).

### 2.3.2.5.Doenças cardiovasculares

As DCV são uma complicação comum e a primeira causa de morte em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise. Uma vez que a DRCT resulta

principalmente da hipertensão e diabetes, o aumento do risco de DCV nestes pacientes é bastante elevado (Mahmoodi et al., 2012).

As DCV estão presentes em mais de 50% dos pacientes em diálise. O risco relativo de morte por acidentes cardiovasculares em pacientes em hemodiálise é 20 vezes superior ao risco da população geral (Cozzolino et al., 2018). A prevalência de doenças como cardiopatia coronária e hipertrofia ventricular são bastante elevadas nesta população (Cozzolino et al., 2018).

#### 2.3.2.6. Cãibras

As cãibras associadas à hemodiálise são um sintoma comum e são a causa mais comum de interrupção precoce do tratamento diário de hemodiálise. A ultrafiltração rápida e mudanças osmóticas durante a hemodiálise são frequentemente relacionadas com a origem das cãibras (Mastnardo et al., 2016).

#### 2.3.3. Alterações músculo-esqueléticas em pacientes em hemodiálise

O tecido muscular esquelético é fundamental para várias funções do corpo, sendo a mais óbvia a locomoção. A perda de massa muscular vem acoplada de diminuições acentuadas da força e da mobilidade (Johansen et al., 2003), característica muito comum em pacientes em diálise. Sinais e sintomas comuns de ureia, resistência à insulina, aumento da atividade glucocorticoide, acidose metabólica, desnutrição e inflamação, contribuem para a perda de massa muscular através da modulação de mecanismos proteolíticos intracelulares (Battaglia et al., 2016). É também no tecido muscular que se procede à eliminação de glicólise, porém quando a massa muscular é diminuída, o que sucede em pacientes com DRC onde existe uma perda progressiva de massa muscular, existe um decréscimo no metabolismo de remoção de glicólise (Johansen et al., 2003).

A perda de massa muscular esquelética, força e/ou função física é denominada de sarcopenia. Os efeitos acumulativos destas alterações, força e/ou função, na massa muscular acarretam diminuição da atividade física, diminuição da mobilidade,

incapacidade, quedas (podem levar a hospitalizações repetidas) e até mesmo mortalidade (Moorthi e Avin, 2017).

A hemodiálise é um procedimento que prolonga a vida das pessoas com DRC, porém não consegue substituir por completo um rim saudável. Existem sintomas de fadiga relacionados com a hemodiálise, acabando assim por afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Neste procedimento, o estado muscular acaba por ser gravemente afetado, dando origem a consequente atrofia muscular, infiltrações lipídicas e outras anomalias. No geral, os pacientes em hemodiálise apresentam baixos níveis de atividade física e capacidade funcional, enquanto sofrem de fraqueza generalizada, intolerância ao exercício e atrofia muscular, elevando assim a sensação de fadiga (Sakkas e Karatzaferi, 2012).

#### 2.3.4. Inatividade física em pacientes em hemodiálise

A inatividade física está associada ao aumento de mortalidade, perda de qualidade de vida relacionada com a saúde e aumento nas despesas para cuidados de saúde, sendo considerada a quarta principal causa de morte em todo o mundo (Chenoweth e Leutzinger, 2006).

Os pacientes com DRC estão frequentemente associados a um nível mais baixo de atividade física do que a população em geral. Estes pacientes estão sujeitos a uma incidência catabólica contínua, incluindo redução do funcionamento neuromuscular, intolerância ao exercício e redução da aptidão cardiorrespiratória (Wang e Mitch, 2014).

Ao longo do tempo as adaptações catabólicas podem resultar em limitações, que não só interferem nas atividades do cotidiano, como podem levar à perda de qualidade de vida, contribuindo para o aumento da inatividade física (Zelle et al., 2017). Tudo isto pode levar ao início de um ciclo em que os estímulos anabólicos diminuídos comprometem a massa e a força muscular e também a aptidão cardiorrespiratória, sendo este um processo que é agravado pela função metabólica (Zelle et al., 2017).

## 2.4. Atividade física e exercício físico

Atividade física e exercício físico são frequentemente usados de forma intercambiável, mas esses termos não são sinónimos. Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos que resulta num aumento substancial nas necessidades calóricas sobre o gasto energético de repouso (Riebe et al., 2018). O exercício físico é um tipo de atividade física que consiste em movimentos corporais planeados, estruturados e repetitivos, realizados para melhorar e / ou manter uma ou mais componentes da aptidão física (Riebe et al., 2018).

### 2.4.1. Treino resistido

É reconhecido que o treino resistido promove o aumento da massa e força muscular esquelética. O treino resistido contribui significativamente para melhorar a mobilidade, massa e força muscular, bem como a qualidade de vida em todas as populações. O treino resistido é particularmente importante na quinta e sexta época de vida, porque representa uma forma efetiva para controlar as perdas musculares e de função (Riebe et al., 2018).

Segundo o American College of Sports Medicine (2009), é recomendado que o treino resistido seja realizado com cargas de 60% de 1 repetição máxima (RM) de cada individuo, porém, a carga deve ser gradualmente aumentada para os 70% e 80% de 1RM. Vários estudos referem que no treino resistido com cargas mais altas é mais notório o aumento de força e massa muscular em comparação com cargas mais baixas (Csapo e Alegre, 2016; Peterson et al., 2010; Silva et al., 2014).

Com o envelhecimento existe um aumento da inflamação crónica de baixo grau, que está associado a várias complicações a nível de saúde, por exemplo DCV, e pode agravar fenómenos como a sarcopenia (Arnold et al., 2018).

Os efeitos do treino resistido sobre os biomarcadores inflamatórios permanecem controversos. Existem alguns estudos que relatam efeitos positivos do treino resistido nos biomarcadores inflamatórios (Nunes et al., 2016; Tomeleri et al., 2016). Por outro lado, existem estudos em que não foram encontradas diferenças do treino resistido nos biomarcadores (Azizbeigi et al., 2015; Calle e Fernandez, 2010). As diferenças

entre estudos podem estar relacionadas com diferentes amostras, por exemplo, idade, sexo e doenças. O tipo de protocolo de treino resistido também pode estar relacionado (Sardeli et al., 2018).

Existe pouca evidência científica que clarifique se o treino resistido tem resultados benéficos para os pacientes em hemodiálise. Porém existem estudos que demonstram que o treino resistido intradialítico é considerado um método eficaz na prevenção da perda de massa muscular e consequente mobilidade dos pacientes em hemodiálise (Matsuzawa et al., 2017).

## 2.4.2. Treino aeróbio

Os exercícios aeróbios são tipicamente exercícios de intensidade moderada envolvendo grupos musculares maiores, que são realizados por longos períodos para melhorar a função cardiovascular. Exemplos de exercícios aeróbios incluem exercícios de caminhada, ciclismo, natação, etc. Independentemente do tipo de exercício utilizado no programa de exercício aeróbio, é necessário manter uma intensidade adequada de 40% a 60% da capacidade aeróbica máxima (frequência cardíaca máxima ou  $\dot{V}O_{2max}$ ). O exercício aeróbio tem sido recomendado como parte do tratamento de pacientes com uma variedade de distúrbios reumatológicos em várias diretrizes de tratamento. Programas de exercícios aeróbios demonstraram reduzir a dor, melhorar a função e a qualidade de vida, aumentar a capacidade aeróbica, a resistência e melhorar a saúde mental (Riebe et al., 2018).

Uma meta-análise demonstrou que o exercício aeróbio regular tem um efeito positivo na diminuição de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6) em adultos saudáveis de meia idade e idosos (Zheng et al., 2019).

Na DRC, a inflamação crônica de baixo grau afeta entre 40 a 50% dos pacientes e é caracterizada por níveis elevados de biomarcadores inflamatórios que têm sido associados a DVC (Astroth et al., 2013).

Segundo Stack et al. (2005), o risco de morte na DRC é menor em pacientes ativos, do que em pacientes sedentários. Assim, o exercício aeróbio em pacientes com DRC, tem benefícios na redução do risco DCV, melhora a capacidade funcional e pode ter

um papel importante na redução de biomarcadores inflamatórios (Afshar et al., 2011; Mohseni et al., 2013; Sakkas. et al., 2008).

## 2.5. Interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pro-inflamatória em circulação que tem função anti-inflamatória quando ocorre no músculo (mioquina) (Schaper e Rose-John, 2015).

A IL-6 é caracterizada pela capacidade de direcionar a proliferação, diferenciação e sobrevivência de células imunes e pode direcionar tanto efeitos pró- como anti-inflamatórios na infecção, autoimunidade e cancro (Hunter e Jones, 2015; McInnes et al., 2016). Pode provocar, incluindo efeitos no controlo lipídico, resistência à insulina, transporte de ferro, atividades mitocondriais, sistema neuro endócrino e comportamento neuro psicológico (Jones et al., 2018).

A baixa concentração crónica de IL-6 a nível plasmático (geralmente <10pg (m)) está associada à obesidade, baixa atividade física, resistência à insulina, diabetes tipo II, DCV e pode servir como indicador de mortalidade (Jones et al., 2018).

### 2.5.1. Resposta aguda da IL-6 ao exercício físico

A literatura mostra que a construção do músculo-esquelético pode sintetizar e libertar IL-6 no tecido conjuntivo, bem como na circulação sistémica, em resposta a uma sessão de exercício. A contração muscular contribui para uma maior presença de IL-6 na circulação em resposta ao exercício físico, sendo que a magnitude da resposta depende diretamente da intensidade e duração do exercício (Fischer, 2006).

Segundo Calle e Fernandez (2010), a IL-6 demonstra mediar o crescimento muscular hipertrófico, por isso, é necessário diferenciar os efeitos da IL-6 cronicamente elevada (secretada pelos adipócitos ou células imunes infiltradas pelo tecido adiposo) do aumento agudo da IL-6 que, ocorre com a concentração muscular libertada por células musculares.

A literatura mostra que em populações saudáveis não treinadas, o aumento de IL-6 é evidente após uma sessão de exercício resistido, no entanto, o tempo para os picos de IL-6 diferem entre estudos. Como já referido, a capacidade de resposta da IL-6 a exercício depende fundamentalmente da duração e intensidade do mesmo,

podendo aumentar em resposta ao exercício após 3, 6, 12 e, até mesmo, 24h, por outro lado. Em outros estudos realizados, a IL-6 retoma a níveis basais até 6h pós-exercício. Esta diferença entre resultados pode estar associada aos protocolos de exercício resistido, visto que, a intensidade e o volume de treino está associada a uma maior libertação de IL-6 na circulação plasmática por parte do músculo-esquelético (Calle e Fernandez, 2010). Em populações saudáveis não treinadas, as concentrações plasmáticas elevadas de IL-6 provenientes de músculo-esquelético, subsequentemente, iniciam a secreção de recetores agonistas de IL-1 e IL-10 a partir de monócitos e linfócitos. Um aumento destas citocinas anti-inflamatórias promovem uma série de benefícios na reatividade vascular, no metabolismo dos lípidos e glicose, e na supressão de citocinas pró-inflamatórias que podem reduzir a incidência de doenças (Brown. et al., 2015).

Almada et al. (2013) reportaram um aumento agudo de aproximadamente 145% ( $1,1 \pm 0,6\text{pg/mL}$  para  $2,7 \pm 1,0\text{pg/mL}$ ) nas concentrações de IL-6 em resposta a um protocolo de 45 min de corrida submáxima, seguidos de 7 min a 90% do consumo máximo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2max}$ ). Também Hojbjerg et al. (2007) (30min a pedalar em bicicleta a uma intensidade de 55% do  $\dot{V}O_{2max}$ ) e Lyngsø et al. (2002) (60min a pedalar em bicicleta a 60% do  $\dot{V}O_{2max}$ ) verificaram uma resposta semelhante na IL-6, sendo que, nestes dois estudos, as concentrações de IL-6 se mantiveram elevadas até 2 h após o término do protocolo de exercício. Em contraste, Markovitch et al. (2008) não observam qualquer alteração na IL-6 plasmática em resposta a 30min de caminhada a uma intensidade moderada de 50% do  $\dot{V}O_{2max}$ .

A resposta aguda a exercício resistido em populações saudáveis sob a IL-6 é demonstrada em vários estudos. Segundo Peake et al. (2006), a IL-6 em circulação aumentou até 3 horas após exercício de flexão do cotovelo em ambos os braços com uma intensidade submáxima de 10% de 1RM (10x60 repetições), mas não após 10x3 repetições a 100% de 1RM. Phillips et al. (2010) compararam a variação da intensidade do treino resistido sobre a resposta aguda da IL-6. O protocolo de exercício consistiu em oito exercícios, onde eram recrutados os maiores grupos musculares da parte superior e inferior do corpo. O protocolo de baixa intensidade consistia em duas séries de 12 repetições a 65% de 1RM e, o de alta intensidade,

consistia em duas séries de 8 repetições a 85% de 1RM. Estes protocolos resultaram em aumentos da IL-6 na circulação, tendo a mesma regressado a níveis basais após 6 horas.

Interessantemente, o exercício resistido é uma contramedida conhecida no combate à perda de massa muscular esquelética e níveis de força muscular, perda esta definida como sarcopenia, quando patologicamente associada ao envelhecimento (Nunes et al., 2016). De facto, alterações agudas na circulação de IL-6 demonstraram correlacionar-se com alterações na massa muscular esquelética após o treino resistido (McKay et al., 2013). O aumento da libertação da mioquina IL-6 (libertada na circulação após contração muscular do músculo esquelético) é considerado importante para ajudar os idosos a manter a massa muscular e a força com o decorrer dos anos. Porém, o músculo idoso tende a apresentar valores mais reduzidos de libertação desta mioquina quando comparado com músculo mais jovem (Cornish et al., 2018). Assim, é determinante definir o volume e intensidade necessárias para que a libertação de IL-6 em músculo envelhecido seja suficiente para induzir uma potencial hipertrofia muscular (Cornish et al., 2018).

A evidência científica sobre a IL6, relativamente ao efeito do exercício físico resistido agudo em população com DRC, é muito escassa. No entanto, o efeito de exercício aeróbio na resposta inflamatória já foi mais documentado. Segundo Viana et al. (2014), uma caminhada de 30 min em passadeira monitorizada a uma inclinação de 1% e uma velocidade que correspondesse a uma perceção subjetiva de esforço de intensidade moderada (i.e. entre 12-14) na Escala de Borg (6-20), induziu um aumento nos níveis plasmáticos de IL-6, que foi mais evidente no pós-exercício, mas ainda visível 1h após exercício.

Em resposta ao exercício, a contração músculo-esquelética é a principal fonte de IL-6 na circulação plasmática. Em contraste com citocinas na sepse, o aparecimento de IL-6 na circulação plasmática é acompanhado por mais citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , em resposta ao exercício físico a IL-6 é inflamatória, tanto local como sistemicamente, porém ativa o seu antagonista). É normalmente a primeira citocina na circulação que depois é acompanhada pelos inibidores de citocina, interleucina-1

recetor antagonista (IL-1ra) e sTNF-r, bem como pela IL-10 anti-inflamatória (Pedersen e Febbraio, 2008).

Tabela 2. 1. Resumo dos efeitos agudos do exercício no biomarcador IL-6

| Autor                    | População                           |    |            |          | Protocolo de Exercício                                                                                                                                                                         | Citocinas           | Resultados                                                                                                                         |
|--------------------------|-------------------------------------|----|------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | Sexo                                |    | Idade      |          |                                                                                                                                                                                                |                     |                                                                                                                                    |
|                          | M                                   | F  | Média ± DP |          |                                                                                                                                                                                                |                     |                                                                                                                                    |
|                          |                                     |    |            |          |                                                                                                                                                                                                |                     |                                                                                                                                    |
| Almada et al. (2013)     | 10 Sujeitos                         | 10 |            | 21 ± 2.1 | Corrida submáxima durante 45min dos quais 7min a 90% do $\dot{V}O_{2max}$                                                                                                                      | IL-6                | Existiu um aumento dos valores de pré-exercício para o pós-exercício.                                                              |
| Højbjerg et al. (2007)   | 16 Sujeitos                         | 16 |            | 26 ± 0.8 | Bicicleta a 55% do $\dot{V}O_{2max}$ durante 30min                                                                                                                                             | IL-6                | Existiu um aumento da IL-6 até 2:30h após o exercício.                                                                             |
| Lyngsø et al. (2002)     | 16 Sujeitos                         | 13 | 3          | 24 ± 0.4 | Bicicleta a 60% do $\dot{V}O_{2max}$ durante 1h                                                                                                                                                | IL-6                | Existiu um aumento da IL-6 aos 30min, 1:30h e 2h.                                                                                  |
| Markovitch et al. (2008) | 12 Sujeitos                         | 12 |            | 54 ± 4   | Caminhada a 50% do $\dot{V}O_{2max}$ durante 30min                                                                                                                                             | IL-6                | Não existiu alteração.                                                                                                             |
| Peake et al. (2006)      | 10 Sujeitos saudáveis não treinados | 10 |            | 23 ± 5   | Submáximo: flexão do cotovelo; 10x60reps a 10% de 1RM<br>Máximo: flexão do cotovelo do braço oposito; 10x3reps a 100% de 1RM                                                                   | IL-6, IL-10, IL-1ra | A IL-6 aumentou até as 3h no protocolo submáximo, mas não aumentou no máximo.                                                      |
| Phillips et al. (2010)   | 14 Sujeitos ativos                  | 14 |            | 22 ± 2   | 8 Exercícios para os maiores grupos musculares;<br>Baixa intensidade: 2x12reps a 65% de 1RM;<br>Alta intensidade: 2x8reps a 85% de 1RM;<br>A terceira série é até exaustão nos dois protocolos | IL-6                | Existiu um aumento da IL-6 após o exercício em comparação ao grupo de CTL em ambos os protocolos e voltou a níveis basais 6h após. |
| Viana et al. (2014)      | 13 Sujeitos em hemodíalise          | 8  | 5          | 61 ± 8   | Caminhada de 30min na passareira motorizada com uma inclinação de 1% e velocidade de intensidade moderada entre 12-14 na Escala de Borg                                                        | IL-6, IL-10         | Existiu um aumento nos níveis plasmáticos de IL-6, que foi mais evidente no pós-exercício, mas ainda evidente 1h após.             |

CTL – Controlo; DP – Desvio Padrão; Reps – Repetições; RM – Repetição Máxima

## 2.6. Interleucina 10

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória importante que é produzida predominantemente por leucócitos, incluindo células T, células B, monócitos, macrófagos e células dendríticas, bem como por algumas células epiteliais. Nos leucócitos, a IL-10 atua tanto nas células imunológicas inatas quanto nas adaptativas e apresenta uma ampla gama de atividades imuno-moduladoras que suprimem a proliferação, a secreção de citocinas e a expressão de moléculas estimuladoras de células imunes pró-inflamatórias (Shouval et al., 2014).

Consequentemente, a IL-10 pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, apresentação de antígenos e proliferação celular. A IL-10 executa estas funções reguladoras ligando-se a um recetor de superfície celular específico (IL-10R) que tem duas cadeias, IL-10R1 e IL-10R2. Ambas as cadeias são glicoproteínas transmembranares cujos domínios intracelulares diferem em comprimento e sequência de aminoácidos. O IL-10R1 está localizado no cromossoma humano 11 e o IL-10R2 no cromossoma 21. O IL-10R2, que é amplamente expresso, liga-se apenas a IL-10 após a IL-10 se ligar ao IL-10R1. Por outro lado, a expressão de IL-10R1 é restrita principalmente às células imunológicas e, particularmente, em monócitos e macrófagos (Saxena et al., 2015).

### 2.6.1. Resposta aguda da IL-10 ao exercício físico

O aparecimento de IL-10 e IL-1ra na circulação após o exercício também contribui para mediar o efeito anti-inflamatório do exercício. O conceito de que a IL-10 atua como uma molécula anti-inflamatória foi sugerido principalmente por estudos mostrando inibição da síntese de um amplo espectro de citocinas pró-inflamatórias por diferentes células, particularmente, a linhagem monocítica. Assim, a IL-10 inibe a produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  bem como a produção de quimiocinas, incluindo IL-8 e proteínas inflamatórias macrofágicas de monócitos. Estas citocinas e quimiocinas desempenham um papel crítico na ativação de granulócitos, monócitos / macrófagos, células T e B e no seu recrutamento para os locais de inflamação. Em conjunto, estas observações sugerem que a IL-10

desempenha um papel importante na formação da inflamação, envolvendo a ativação de macrófagos / monócitos, em particular (Petersen e Pedersen, 2005).

Segundo Lira et al. (2017), o aumento da concentração de IL-10 imediatamente após a sessão de exercício agudo pré-treino (tanto no treino intermitente de alta velocidade como no treino em estado estacionário) foi atenuado na sessão de exercício agudo pós-treino, demonstrando que treino aeróbio de curta duração (5 semanas), independente da intensidade e o tipo (intensidade moderada contínua ou intermitente de alta intensidade), levam à adaptação nas vias anti-inflamatórias. Cabral et al. (2015) utilizou dois protocolos, um consistia no exercício aeróbio intermitente de alta intensidade durante uma distância de 5km em passadeira de forma intermitente, sendo 1min no  $\dot{V}O_{2pico}$ , seguido de 1min de recuperação. O segundo protocolo consistia em percorrer 5km em passadeira a uma intensidade de 70%  $\dot{V}O_{2pico}$  e ficou demonstrado um aumento significativo da IL-10 logo após o exercício e, atingiu o pico 60min após o exercício. Em oposição aos estudos anteriores, Cullen et al. (2016) utilizou diferentes intensidades e volumes nos protocolos de cicloergómetro (baixo: 35min a 50%  $\dot{V}O_{2max}$ ; moderado: cinco períodos de 2min a 80%  $\dot{V}O_{2max}$  e alto: cinco períodos de 4min a 80%  $\dot{V}O_{2max}$ ). Nos três protocolos não existiu um aumento na circulação plasmática por parte da IL-10. Ghafourian et al. (2016) também não encontrou diferenças na concentração plasmática da IL-10 após 30min de corrida 65%  $\dot{V}O_{2max}$ .

O efeito do exercício resistido na IL-10 plasmática é menos evidente. A dinâmica desse tipo de exercício é influenciada por diferentes variáveis, como intensidade, número de repetições, intervalo entre séries e o tamanho da massa muscular envolvida na contração muscular. O custo metabólico desse tipo de exercício é menor em comparação com o exercício aeróbio e, consequentemente, os níveis de IL-10 são menos pronunciados (Cabral et al., 2019). Porém, Agostinete et al. (2016) utilizaram exercícios de força com 70% de 1RM e observaram níveis aumentados de IL-6 e IL-10, imediatamente após o exercício, que permanecem elevados após 1 hora. Em oposição, Rossi et al. (2016) realizaram dois protocolos com quatro séries até à exaustão nos exercícios de agachamento e supino. Ambos os protocolos foram realizados a

70% de 1RM, porém existia uma diferença entre protocolos em relação ao tempo de descanso entre séries. Um protocolo tinha um tempo de descanso curto (30s de descanso entre séries) e o outro protocolo era moderado (90s de descanso entre séries). Foi demonstrado que não existiu diferenças nos níveis de IL-10 em ambos os protocolos.

O exercício agudo causa danos transitórios à contração dos músculos esqueléticos, desencadeando uma resposta inflamatória que aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda no sangue. No entanto, o exercício físico regular reduz os níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos, como proteína C-reativa (PCR), TNF- $\alpha$ , IL-6, recetor 1 de TNF- $\alpha$  solúvel (sTNF-R1) e recetor 2 de TNF- $\alpha$  solúvel (sTNF-R2), em jovens e adultos, e também mais importante, em idosos. Além disso, níveis mais elevados de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 estão associados ao aumento da atividade física em idosos. O exercício físico reduz os marcadores inflamatórios, particularmente PCR, TNF- $\alpha$ , interferon-gama (INF- $\gamma$ ), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e interleucina-8 (IL-8), interleucina-18 (IL-18), sTNFR2, sTNF-R1 e recetor solúvel de IL-6 (sIL-6R), e aumenta os níveis de fatores anti-inflamatórios, como a IL-10, interleucina-12 (IL-12) e interleucina-4 (IL-4), estes benefícios do exercício físico também ocorrem em idosos (Sallam e Laher, 2016).

Cullen et al. (2016) estudaram o comportamento da IL-10 com diferentes intensidades e volumes em protocolos de cicloergómetro (baixo: 35min a 50%  $\dot{V}O_{2max}$ ; moderado: cinco períodos de 2min a 80%  $\dot{V}O_{2max}$ ; e alto: cinco períodos de 4min a 80%  $\dot{V}O_{2max}$ ). Claramente, o exercício físico pode ser um estímulo significativo para o organismo e os indicadores de lesão ou desequilíbrio energético aumentam a síntese e a subsequente liberação de IL - 6 da contração muscular. A troca entre o músculo-esquelético e as células do sistema imunológico pode facilitar os amplos efeitos de resposta da IL-10 no músculo, bem como em diferentes tecidos. Assim, a magnitude do aumento da IL-10 está relacionada com a massa muscular ativa e, portanto, com a intensidade do exercício (Pedersen, 2017).

O efeito agudo do exercício físico sobre a IL-10 numa população em hemodiálise, segundo Viana et al. (2014), mostrou que a concentração

plasmática de IL-10 foi elevada em resposta ao exercício agudo e, embora um aumento já fosse aparente pós-exercício, aumentou 1 hora após o exercício.

Segundo Viana et al. (2014), os efeitos anti-inflamatórios sistêmicos e potenciais do exercício regular foram determinados. Em pacientes treinados, que realizaram exercício durante 6 meses, a concentração plasmática de IL-6 tendeu a ser reduzida após 6 meses, enquanto a concentração plasmática de IL-10 tendeu a ser aumentada, resultando numa redução significativa do rácio IL-6/10 em circulação. Pode-se argumentar que o equilíbrio entre IL-6 e IL-10 é um parâmetro mais válido para tirar conclusões sobre o estado inflamatório geral.

Os efeitos agudos anti-inflamatórios que o exercício físico provoca em pessoas saudáveis são reconhecidos. Porém, existe pouca pesquisa relacionada com os efeitos agudos do treino resistido intradialítico em pacientes com DRC a realizar hemodiálise. Um dos principais objetivos desta tese é verificar se existe resposta aguda das citocinas IL-6 e IL-10 em resposta a uma sessão de treino resistido intradialítico.

Tabela 2. 2. Resumo dos efeitos agudos do exercício no biomarcador IL-10

| Autor                    | População                                                |       |   |            | Protocolo de Exercício                                                                                                                                                                                                            | Citocinas   | Resultados                                                                                                             |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|-------|---|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | Sexo                                                     | Idade |   | Media ± DP |                                                                                                                                                                                                                                   |             |                                                                                                                        |
|                          |                                                          | M     | F |            |                                                                                                                                                                                                                                   |             |                                                                                                                        |
| Cabral et al. (2015)     | 8 Sujeitos fisicamente ativos                            | 8     |   | 25 ± 6.02  | HIE: 5km de distância na passareira motorizada, executado de forma intermitente (1min $\dot{V}O_{2pico}$ seguido de 1min de recuperação);<br><br>SSE: 5km distancia a uma intensidade de 70% do $\dot{V}O_{2pico}$                | IL-10       | Existiu aumentos significativos tanto no protocolo HIE e SSE na comparação pré e pós-treino.                           |
| Cullen et al. (2016)     | 10 Sujeitos ativos                                       | 5     | 5 | 24 ± 4     | 3 Protocolos no cicloergômetro:<br>Baixo: 35min a 50% $\dot{V}O_{2max}$<br>Moderado: 5 períodos de 2min a 80% $\dot{V}O_{2max}$<br>Alto: 5 períodos de 4min a 80% $\dot{V}O_{2max}$                                               | IL-10       | Não existiu aumento na circulação plasmática por parte da IL-10 nos 3 protocolos                                       |
| Ghafourian et al. (2016) | 20 Sujeitos saudáveis                                    | 20    |   | 21 ± 1.6   | Dois protocolos de exercício:<br>Submáximo: 30min de corrida em passareira motorizada a uma intensidade de 65% do $\dot{V}O_{2max}$<br>Máximo: 6 períodos de 3min a 85% de $\dot{V}O_{2max}$ com 90s de descanso entre repetições | IL-10; IL-6 | Não houve diferenças significativas da IL-10                                                                           |
| Agostinete et al. (2016) | 8 Sujeitos fisicamente ativos                            | 8     |   | 24 ± 3.1   | 2 Protocolos de exercício:<br>Baixo: 70% de 1RM com 30s de descanso<br>Moderado: 70% de 1RM com 90s de descanso<br>4 Séries de agachamento, supino e remada com execução até a falha do movimento                                 | IL-10; IL-6 | Houve aumentos da IL-10 e IL-6 imediatamente após o exercício e permaneceu após 1h                                     |
| Rossi et al. (2016)      | 8 Sujeitos saudáveis com experiência no treino resistido | 8     |   | 23 ± 5     | 2 Protocolos de exercício:<br>Baixo: 70% de 1RM com 30s de descanso<br>Moderado: 70% de 1RM com 90s de descanso<br>4 Séries de agachamento e supino com execução até a falha do movimento                                         | IL-10       | Não existiu diferenças nos níveis de IL-10 em ambos os protocolos                                                      |
| Viana et al. (2014)      | 13 Sujeitos em hemodíalise                               | 8     | 5 | 61 ± 8     | Caminhada de 30min na passareira monitorizada com uma inclinação de 1% a uma velocidade moderada entre 12-14 na Escala de Borg                                                                                                    | IL-6; IL-10 | Existiu um aumento nos níveis plasmáticos de IL-6, que foi mais evidente no pós-exercício, mas ainda evidente 1h após. |

DP – Desvio Padrão; HIE - High Intensity Intermittent Aerobic Exercise; RM – Repetição Máxima; SSE – Steady State Exercise;

### 3. Metodologia

#### 3.1. Aprovação de ética

O estudo científico apresentado na presente dissertação de Mestrado obteve aprovação ética pela Comissão de Ética para a Saúde, da *Fresenius Medical Care*, tendo o seu desenho e progressão sido feitos de acordo com a Declaração de Helsínquia de 2013. Todos os participantes envolvidos consentiram autonomamente a sua participação, assinando o documento de Consentimento Informado, após descrição detalhada, escrita e verbal, do presente estudo.

#### 3.2. Caracterização da população

Tabela 3. 1. Caracterização antropométrica da população em estudo (média  $\pm$  desvio padrão)

|                               | Masculino (M)    | Feminino (F)     | Total Doentes    |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Idade</b>                  | 60 $\pm$ 17      | 65 $\pm$ 4       | 62 $\pm$ 14      |
| <b>Peso (kg)</b>              | 79.9 $\pm$ 8.9   | 62.5 $\pm$ 8.4   | 71.2 $\pm$ 12.09 |
| <b>Altura (cm)</b>            | 169 $\pm$ 6      | 153 $\pm$ 4      | 164 $\pm$ 9      |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 27.87 $\pm$ 3.10 | 26.46 $\pm$ 2.71 | 26.45 $\pm$ 2.18 |
| <b>Grau da DRC</b>            | Estágio 5        | Estágio 5        | Estágio 5        |

N = 10 (7 M e 3 F). Nota: IMC = Índice de massa corporal; DRC = Doença renal crónica

#### 3.3. Desenho de estudo

O presente estudo tem como população alvo doentes renais crónicos que se encontram em hemodiálise (estágio 5 da DRC). Cada doente realiza hemodiálise 3 vezes por semana. Existem duas sequências diferentes na realização do tratamento da hemodiálise: existem três turnos, que podem ser desenvolvidos à segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira, ou, por outro lado, dois turnos à terça-feira, quinta-feira e sábado. Nessas respetivas sessões semanais, os pacientes podem inserir-se em 1 de 3 turnos, sendo eles o da manhã (7:30), o da tarde (12:30) ou o da noite (18:30). Os pacientes cumprem sempre o mesmo turno, ou seja, se na segunda-feira ficarem com o turno da manhã (7:30h), nos restantes dias de tratamento (quarta e sexta-feira) permanecem no mesmo turno. Cada sessão de hemodiálise tem a duração de 4h. As seleções dos pacientes seguiram os critérios de inclusão e exclusão presentes na tabela 3.2.

Tabela 3. 2. Critérios de inclusão e exclusão

| Critérios de inclusão                                                                                                                                                                                                                | Critérios de exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidade de realização do programa de exercício</li> <li>• Mínimo de tempo em hemodiálise de 3 meses e sem complicações intradialíticas (ex. hipotensão sintomática e câibras)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Situações cardíacas instáveis ou em fase terminal ou potenciadoras de morte súbita de causa cardíaca</li> <li>• Doença coronária não estabilizada</li> <li>• Aneurisma não cardíaco com risco de rotura</li> <li>• Arritmia não controlada</li> <li>• Hipertensão arterial não controlada (sistólica em repouso &gt; 190mmHg e/ou diastólica de repouso &gt; 100mmHg)</li> <li>• Estenose aórtica grave (área da válvula aórtica &lt;1,0cm<sup>2</sup></li> <li>• Insuficiência cardíaca não compensada ou com fração de ejeção inferior a 30%</li> <li>• Bloqueio aurículo ventricular de 3º grau sem pacemaker</li> <li>• Miocardite há menos de 6 meses</li> <li>• Pericardite há menos de 3 meses</li> <li>• Tromboembolismo pulmonar há menos de 1 mês</li> <li>• Tromboflebite aguda</li> <li>• Dissecção ou rotura aórtica</li> <li>• Acesso vascular com alto risco de hematoma</li> <li>• Enfarte agudo do miocárdio &lt; 3M</li> <li>• Infecção sistémica (febre3</li> <li>• Hb &lt; 8,5 (mensalmente)</li> <li>• Retinopatia proliferativa severa não tratada e/ou cirurgia recente com tratamento de lazer</li> <li>• Tiroidite aguda</li> <li>• Condições ortopédicas que contraindiquem o exercício físico</li> <li>• ECG e/ou Ecocardiograma e/ou História Clínica de:</li> <li>• Miocardiopatia hipertrófica</li> <li>• Síndrome de QT longo ou QT limite</li> <li>• Wolff- Parkinson White não tratado (sob tratamento médico ou após ablação de via acessória)</li> <li>• Síndrome de Brugada</li> <li>• Origem anómala das artérias coronárias</li> <li>• Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito</li> <li>• Prolapso da válvula mitral</li> <li>• Sarcoidose cardíaca</li> </ul> |

O estudo centra-se em dois momentos principais (definidos como A e B, ver figura 3.1, página 30), onde no momento inicial (A) se realizam avaliações físicas (descritas no subcapítulo 3.4, página 32) e recolhas sanguíneas em quatro momentos distintos: pré-hemodiálise (momento inicial do tratamento de hemodiálise), 30 min após o início da hemodiálise, 90min antes do fim da hemodiálise e pós-hemodiálise (no final do tratamento de hemodiálise). O momento (A) será definido daqui em diante como momento de controlo (CTL).

Depois destas avaliações, existe um período de seis semanas onde os doentes mantêm o tratamento regular de hemodiálise (três vezes por semana, nos respetivos turnos), sem qualquer intervenção adicional em estudo.

Após as seis semanas é realizada nova avaliação física dos doentes, assim como uma sessão de hemodiálise onde é realizado o protocolo de exercício aeróbio ou resistido e respetivas recolhas sanguíneas (momento B). A seleção

dos doentes para cada protocolo de exercício foi definida de forma randomizado aleatoriamente, por intermédio do software IBM SPSS Statistics. O sangue é então recolhido em quatro momentos: início do tratamento (pré-hemodiálise), 30 min após o início da HD (pré-exercício), fim do programa de exercício (aproximadamente 90 min após o início da HD) e pós-hemodiálise (ver figura 3.1). As amostras do sangue recolhidas são utilizadas para análise do nível de concentração de IL-10 e IL-6 no sangue.

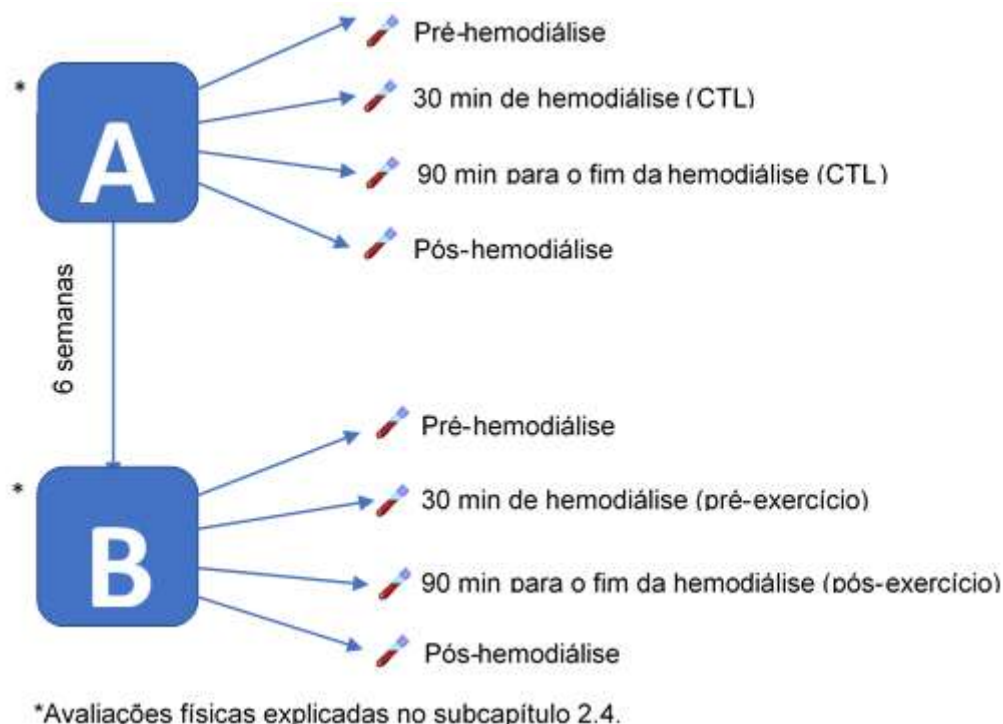


Figura 3. 1. Desenho de Estudo

No momento B, foram realizados 2 programas de exercício distintos: o protocolo de exercício resistido e o protocolo de exercício aeróbio. O protocolo de exercício resistido consiste num treino com cargas externas, onde são trabalhados os diferentes grupos musculares (membros inferiores, membros superiores e tronco). Para tal, foi utilizada uma estrutura onde são inseridos discos de pesos que variam entre 0.5Kg e 10Kg. Em cada exercício são feitas duas séries de duas repetições com uma intensidade de 65% de 1 RM, como ilustrado na Tabela 3.3. Por sua vez, o protocolo de exercício aeróbio foi realizado através de um cicloergómetro (OxyCycle I, Scott Medical Ltd, Northern Ireland). O exercício aeróbio consiste em 3 fases (aquecimento,

condicionamento e arrefecimento), cada qual caracterizada com intensidades e duração distintas, como é possível observar na Tabela 3.4.

*Tabela 3. 3. Protocolo de exercício resistido*

| Exercício                   | Intensidade | Repetições | Séries |
|-----------------------------|-------------|------------|--------|
| Flexão coxofemoral (Drt.)   | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Flexão coxofemoral (Esq.)   | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Supino                      | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Prensa de perna (Drt.)      |             | 12         | 2      |
| Prensa de perna (Esq.)      | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Prensa de ombro             | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Adução (Drt.)               | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Abdução (Esq.)              | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Remada                      | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Abdução (Drt.)              | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Adução (Esq.)               | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Extensão coxofemoral (Drt.) | 65% de 1RM  | 12         | 2      |
| Extensão coxofemoral (Esq.) | 65% de 1RM  | 12         | 2      |

Drt. – Direita; Esq. – Esquerda; 1RM – Repetição Máxima

*Tabela 3. 4. Protocolo de exercício aeróbio*

| Exercício                           | Fases do exercício aeróbio | Intensidade                                                                                                                                                | Duração |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Exercício aeróbio em cicloergómetro | Aquecimento                | Cadência abaixo das 50 rpm e uma carga de 3 (numa escala de 1 a 8)                                                                                         | 5min    |
|                                     | Condicionamento            | Cadência aumenta para as 50-70 rpm. A carga é ajustada de modo a que se mantenha esta cadência com uma Escala de Percepção Subjetiva de Borg entre 12 e 15 | 20min   |
|                                     | Arrefecimento              | Carga para o nível 3, e a cadência inferior a 50 rpm                                                                                                       | 5min    |

## 3.4. Avaliações físicas

### 3.4.1. *Incremental shuttle walking test*

O incremental shuttle walking test (ISWT) envolve que o paciente percorra um percurso de 10m, delimitado por dois cones. A velocidade a que o paciente anda é definida por um sinal auditivo. O teste tem início com um alerta sonoro triplo. Após o início do teste, é emitido um sinal sonoro único que indica ao paciente que este deveria situar-se no extremo contrário do percurso, ou seja, deveria estar a contornar o cone oposto. A velocidade da caminhada vai sendo aumentada a cada minuto, representando um novo nível. Sempre que existe mudança de nível, esta é identificada por um sinal sonoro triplo. O teste termina quando o paciente comete duas faltas, ou seja, quando não consegue alcançar o cone oposto antes do sinal sonoro (Singh et al., 1992).

### 3.4.2. *Time up and go test*

Neste teste o participante deve estar sentado numa cadeira (encostada a uma parede para a mesma não se deslocar, permitindo uma maior estabilidade durante o teste) com as mãos nas coxas, costas direitas e os pés bem apoiados no solo à largura dos ombros. Deve-se registar o tempo (em segundos) que o participante necessita para se levantar da posição de sentado, caminhar 3 metros e regressar à posição na qual começou o teste. Esta distância deve ser medida partindo dos bordos anteriores da cadeira e colocado um cone para demarcá-la. O objetivo é fazer o percurso no menor tempo possível, caminhando (sem correr). Após demonstração, o participante tem direito a um teste de familiarização não cronometrado. Deve chamar-se a atenção do participante de que o tempo (registado em segundos e aproximado às centésimas) é contabilizado até este estar completamente sentado na cadeira. O avaliador inicia o cronómetro ao sinal de «partida» e para o cronómetro no momento exato em que a pessoa se senta. O teste é repetido 2 vezes. O tempo de recuperação entre repetições é de 1 minuto (Podsiadlo e Richardson, 1991).

### 3.4.3. *Sit to stand 60 seconds test*

O teste inicia-se com o participante sentado na cadeira, com as costas direitas e os pés afastados à largura dos ombros. Os membros superiores estão cruzados ao nível dos pulsos e contra o peito. No início do teste o participante levanta-se até à extensão máxima (posição vertical) e regressa à posição inicial sentado. O participante deve completar o máximo de repetições num intervalo de tempo de 60 segundos. O monitor conta as elevações corretas do participante ao mesmo tempo que controla o seu desempenho. O participante deve realizar o teste duas vezes, prevalecendo o melhor resultado das duas provas. Entre provas deverá haver 1 minuto de descanso. Por razões de segurança, a cadeira deve ser colocada contra uma parede, evitando que esta se desloque durante o teste (Strassmann et al., 2013).

### 3.4.4. *Handgrip*

Este teste é completado utilizando um dinamómetro hidráulico de mão (Jamar®, Performance Health, Chicago, Illinois, USA). O teste consiste em apertar manualmente o dinamómetro com a maior força possível. Os participantes deverão permanecer sentados com o ombro em adução e rotação neutra, cotovelo fletido a 90°, posição do antebraço em posição neutra e o pulso em ligeira extensão (0 a 30°). Serão registadas 2 medidas de força máxima no braço dominante e no braço não dominante, com 30 segundos de intervalos entre cada tentativa (Desrosiers et al., 1995).

### 3.4.5. *Sit to stand test 5*

O participante deverá ser capaz de levantar e sentar cinco vezes numa cadeira no menor período de tempo possível. Será registado o tempo que o participante necessita para realizar 5 repetições completas. O teste inicia-se sentado na cadeira com as costas direitas, os pés bem apoiados no chão afastados à largura dos ombros e os braços cruzados em frente ao peito. O movimento sentar e levantar começa após o sinal de partida levando o participante a uma extensão máxima em posição vertical regressando à posição inicial. O instrutor deverá instruir o participante para se levantar da cadeira uma primeira vez; caso o faça com sucesso, o participante deverá realizar as 5 repetições completas durante o menor período de tempo possível de forma

correta. O participante realizará o teste duas vezes, achando assim o melhor valor das duas provas.

### 3.5. Recolha e processamento de plasma

As amostras de sangue foram coletadas por punção fístula arteriovenosa utilizando uma agulha 15G de diálise (fístula de 15G (A551G), Fresenius Medical Care, Australia) para tubos de recolha de 9mL revestidos por ácido etilemodiaminotetracético tri-potássio (K3EDTA) (Vacuette®, Greiner Bio-One, Stonehouse, Great Britain) na recolha de pré-hemodiálise nos momentos A e B. Nas restantes recolhas (30min, 90 min e pós-hemodiálise nos momentos A e B), o sangue foi recolhido utilizando o mesmo método para tubos de 3mL, revestidos por ácido etilemodiaminotetracético bi-potássio (K2EDTA). Após recolha, todas as amostras foram armazenadas em gelo durante todo o período do teste, que teve uma duração de 4 horas. As amostras de sangue foram centrifugadas a 1500g por 10min a 4°C (Medifriger-BLT 230 V 50HZ, J. P. Selecta S. A., Barcelona, Espanha) e o plasma resultante foi transferido para tubos criogénicos estéreis de 1,5mL (Eppendorf™, Thermo Scientifc™, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA) para armazenamento a -80°C até futura análise.

### 3.6. Análise de IL-6

A análise de IL-6 emprega a técnica sanduíche quantitativa de um ensaio imunoenzimático (Nunes et al.) (R&D Systems, Abingdon, Oxfordshire, UK). De acordo com as instruções do fabricante, um anticorpo monoclonal específico de IL-6 humana foi pré-revestido numa microplaca. Os padrões e amostras são pipetadas para os poços e qualquer IL-6 presente é ligada pelo anticorpo imobilizado. Após a lavagem de quaisquer substâncias não ligadas, um anticorpo policlonal ligado à enzima específica para IL-6 humana é adicionado aos poços. Após um período de incubação, uma solução amplificadora é adicionada aos poços e a cor desenvolve proporcionalmente à quantidade de IL-6 ligado na etapa inicial. O desenvolvimento da cor é interrompido e a intensidade da cor é medida. A sensibilidade do kit de acordo com o fabricante é de 0.11 pg/mL, sendo que a variabilidade interna é de 3.6% e o coeficiente de variação do kit é de 4.2%.

### 3.7. Análise de IL-10

A análise de IL-10 foi também feita através de ELISA, sendo o mecanismo de ação semelhante ao descrito no sub-capítulo 3.6, página 34).

### 3.8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS Statistics, versão 21. Inicialmente foram realizados testes de distribuição normal através da análise de Q-Q-plots e do teste de Shapiro-Wilk. Todos os dados apresentaram uma distribuição normal. Assim, foi efetuada uma análise de variância (ANOVA) (one-way) para comparar os dados obtidos nas avaliações físicas realizadas nos momentos A e B. Os dados da concentração de IL-10 e IL-6 circulatórios foram analisados recorrendo a um modelo linear generalizado ANOVA com medidas repetidas (condição x tempo), de modo a examinar quaisquer diferenças existentes nas respostas de IL-10 e IL-6. Verificando-se diferenças estatisticamente significativas, foi utilizado um teste-t de amostras emparelhadas para verificar em que momento ocorrem essas diferenças. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

## 4. Resultados

A tabela 5 apresenta os resultados obtidos decorrente das avaliações físicas nos momentos A e B. Os pacientes foram sujeitos a diferentes provas, sendo que, relativamente aos vários testes não se observaram diferenças estatisticamente significativas (ver tabela 4.1).

Tabela 4. 1. Resultados das avaliações físicas

| Teste                     | Momento A       |               | Momento B       |               | Valor de <i>p</i> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-------------------|
|                           | Média ± DP      | Min-Máx       | Média ± DP      | Min-Máx       |                   |
| <b>Handgrip (kg)</b>      | 29,05 ± 15,07   | 12 - 56       | 25,80 ± 13,33   | 10 - 50       | <i>p</i> = 0,616  |
| <b>ISWT (m)</b>           | 342,24 ± 201,30 | 80 - 690      | 396,33 ± 211,03 | 132,10 - 789  | <i>p</i> = 0,565  |
| <b>STS5 (s)</b>           | 11,80 ± 3,44    | 7,65 - 16,51  | 10,53 ± 3,29    | 6,81 - 17,11  | <i>p</i> = 0,411  |
| <b>STS60 (repetições)</b> | 22,90 ± 8,93    | 10 - 36       | 24,90 ± 7,58    | 14 - 38       | <i>p</i> = 0,596  |
| <b>TUG (s)</b>            | 07:51 ± 02:41   | 05:02 - 12:14 | 09:28 ± 02:05   | 05:87 - 17:11 | <i>p</i> = 0,264  |

*Handgrip* = Teste de preensão manual; *ISWT* = *incremental shuttle walking test*; *STS5* = Sit to stand test; *STS60* = Sit to stand 60 seconds test; *TUG* = *Timed up and go test*.

Relativamente aos resultados da estimação do modelo de regressão linear com medidas repetidas, verificou-se que não houve um efeito da condição (i.e. entre A e B) na concentração IL-10 plasmática ( $F_{1,8}=0,002$ ,  $p=0,962$ ). Não houve também um efeito do tempo ( $F_{3,6}=2,027$ ,  $p=0,212$ ).

Ainda, o tipo de exercício (aeróbio ou resistido) também não apresentou um efeito significativo na resposta de IL-10 ( $F_{1,8}=0,004$ ,  $p=0,954$ ). Analisando a resposta de IL-6 na concentração verificou-se que não houve efeito na condição entre A e B ( $F_{1,8}=0,725$ ,  $p=0,419$ ). No entanto, verificou-se que houve diferenças significativas no tempo (i.e. momento 1, 2, 3 e 4) na concentração de IL-6 em circulação ( $F_{3,6}=25,445$ ,  $p=0,001$ ). No momento A existiu uma diferença de ~15% do momento 1 para o 3 e de ~16% no momento 1 para o 4. Verificou-se também um aumento de ~9% do momento 2 para o 3 e de ~10% do momento 2 para o 4. No momento B verificou-se um aumento de ~14% do momento 1 para o 3 e de ~17% do momento 1 para o 4. No momento B também se verificou um aumento de ~13% do momento 2 para o 3 e de ~16% do momento 2 para o 4.

O tipo de exercício (aeróbio e resistido) não apresentou um efeito significativo na resposta de IL-6 ( $F_{1,8}=1,526$ ,  $p=0,252$ ).

Figura 4. 10. Concentração de IL-10 no momento A

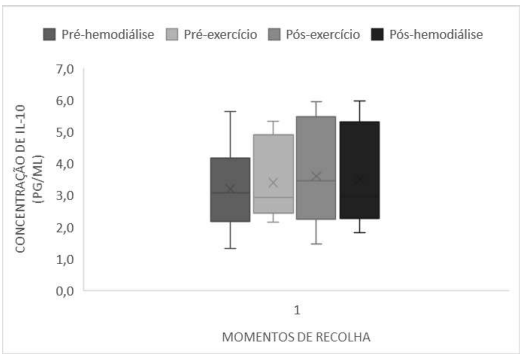


Figura 4. 7. Concentração de IL-10 no momento B

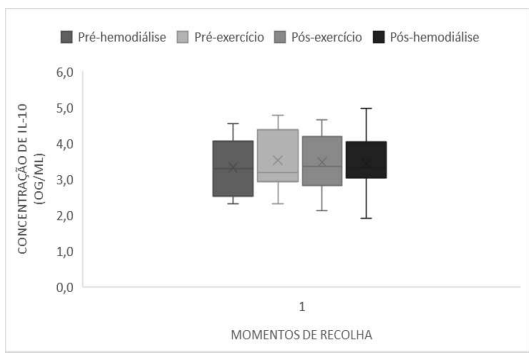
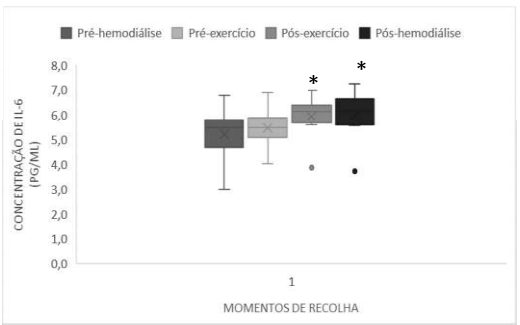
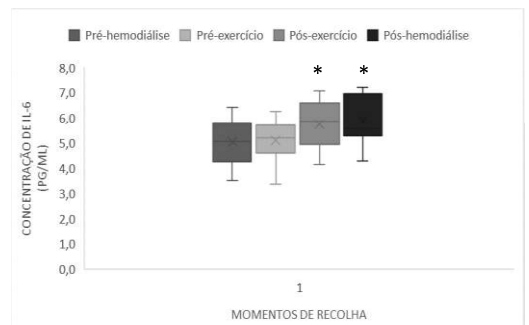


Figura 4. 5. Concentração de IL-6 no momento A



\* $p < 0.05$

Figura 4. 2. Concentração de IL-6 no momento B



\* $p < 0.05$

Figura 4. 16. Concentração de IL-10 no tipo de

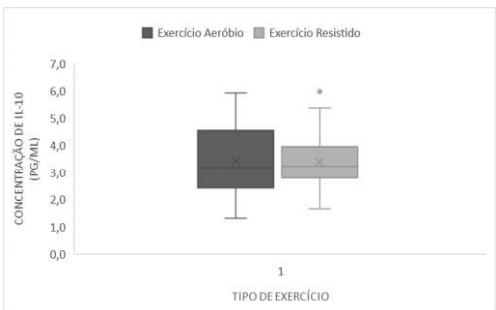
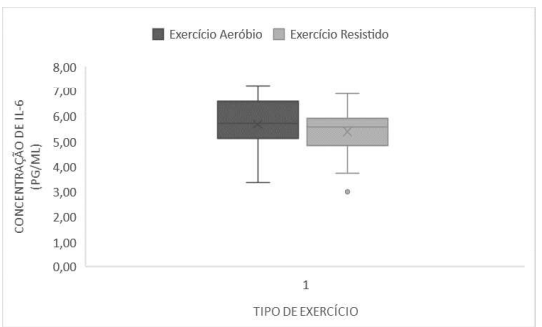


Figura 4. 13. Concentração de IL-6 no tipo de exercício



## 5. Discussão

O impacto agudo do exercício físico intradialítico em pacientes com DRC ainda não está bem estabelecido. Por um lado, a ciência demonstra que tanto o exercício pré-dialítico como o intradialítico pode induzir um aumento significativo na resposta aguda inflamatória, nomeadamente induzindo uma elevação robusta nas citocinas pró e anti-inflamatória IL-6 e IL-10, respetivamente (Peres et al., 2015; Viana et al., 2014). Viana et al. (2014) utilizou um protocolo de exercício aeróbio pré-diálise que consistiu numa caminhada de 30min em passadeira monitorizada, com uma inclinação de 1%, a uma perceção subjetiva de esforço que induza uma intensidade moderada (12-14 na Escala de Borg). Peres et al. (2015) utilizaram um protocolo de exercício aeróbio intradialítico que consistia em exercício no cicloergómetro durante 20min a uma intensidade de 6-7 na Escala de Borg modificada.

Em contraste, certos estudos não observaram uma resposta aguda ou crónica semelhante nestes mesmos marcadores inflamatórios (Dong et al., 2019; Moraes et al., 2014). Dong et al. (2019) realizou um protocolo de exercício resistido intradialítico com uma intensidade moderada e alta durante 12 semanas. Moraes et al. (2014) utilizou um protocolo de exercício resistido intradialítico, que foi realizado durante 6 meses (72 sessões). Os exercícios foram realizados em ambos os membros inferiores, com uma intensidade de 60% de 1RM nas primeiras 12 sessões. Após as 12 sessões a intensidade subiu para 70% de 1RM. A diferença de resultados entre os estudos pode estar relacionada com o protocolo de exercício, visto que, os protocolos de exercício que consistiam em exercício aeróbio induziram um aumento robusto da IL-6 e IL-10 tanto em exercício pré-diálise como intradialítico. Em oposição os estudos que observaram a resposta aguda ou crónica do exercício resistido não tiveram respostas robustas da IL-6 e IL-10 na circulação plasmática.

No estudo apresentado na presente tese de Mestrado verificou-se que um único momento de exercício intradialítico, tanto resistido como aeróbio, não provoca alterações estatisticamente significativas nos biomarcadores IL-6 e IL-10, comparado com um momento de hemodiálise (CTL). Apesar de não existir diferenças estatisticamente significativas entre ambos os momentos (condição) podemos verificar que existiu diferenças estatisticamente significativas no tempo

na IL-6. Verificou-se no momento A um aumento da IL-6 de ~9% do momento 2 para o 3 e de ~10% do momento 2 para o 4. Embora a diferença não seja estatisticamente significativa do momento A para o B, podemos notar que, no momento B o aumento da IL-6 do momento 2 para o 3 de ~13% e de ~16% do momento 2 para o 4. Mesmo não sendo um aumento que se possa assumir como estatisticamente significativo, podemos observar que, o exercício aeróbio e resistido, provocam um ligeiro aumento da IL-6 na circulação plasmática logo após o fim do exercício (1:30h para o fim da hemodiálise) e 1:30h após o exercício (fim da hemodiálise). O aumento da IL-6 no momento A demonstrado nesta tese, vai de encontro a resultados demonstrados em outros estudos (Balakrishnan et al., 2004; Sharma et al., 2013). Estes estudos demonstram que a concentração plasmática de IL-6 durante a hemodiálise tem tendência a aumentar, estando esse aumento associado a uma elevação do gasto energético em repouso. Assim, denota-se que a circulação plasmática de IL-6 é elevada na hemodiálise, o que justifica a existência de apenas um ligeiro aumento da IL-6 plasmática em resposta aguda ao exercício.

Os resultados da presente tese demonstram que o exercício (aeróbio/resistido) não induz uma resposta aguda robusta da IL-6 e IL-10 na circulação plasmática. Apesar de Moraes et al. (2014) verificarem uma resposta crónica do exercício resistido sobre a IL-6 e IL-10, também demonstraram que não existe diferenças significativas na circulação plasmática destas citocinas. Moraes et al. (2014) desenvolveram e aplicaram um protocolo de exercício resistido em ambos os membros inferiores, com uma intensidade inicial de 60% de 1RM, com um aumento para 70% de 1RM após 12 sessões de exercício. Os autores não verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis circulatórios de IL-6. Também verificaram que uma intervenção de 12 semanas de exercício resistido nos membros inferiores e braço sem fistula, não provocou alterações estatisticamente significativas na circulação plasmática de IL-6 e IL-10. Estes resultados são contrários aos de outros estudos, que demonstram que o exercício pré-diálise e intradiálise, tem alterações estatisticamente significativas na circulação plasmática de IL-6 e IL-10 (Peres et al., 2015; Viana et al., 2014). Esta diferença entre resultados pode estar associada à intensidade,

volume e tempo de descanso entre exercícios, bem como o tamanho da amostra (Cabral et al., 2019).

As diferenças nos resultados da presente tese comparado com Viana et al. (2014) e Peres et al. (2015) podem também estar relacionadas com o tamanho da amostra, bem como a média de idades que na presente tese foi de  $62 \pm 14$ , sendo que a média de idades de Viana et al. (2014) era de  $59 \pm 9$  com um tamanho de amostra de 15 pacientes e a média de idades de Peres et al. (2015) era de  $65 \pm 1.98$  com um tamanho de amostra de 9 pacientes. Apesar de não existir uma grande diferença na média de idades entre a presente tese e os outros dois estudos, verifica-se que o desvio padrão da presente tese é o mais elevado. Segundo Cornish et al. (2018), tecido músculo-esquelético envelhecido tende a apresentar valores mais reduzidos de secreção de IL-6, quando comparado com tecido mais jovem. Este mecanismo pode também explicar a ausência de resposta da IL-10 no estudo apresentado na presente tese, visto que, segundo Calle e Fernandez (2010), o aumento de concentrações plasmáticas de IL-6, provenientes do músculo-esquelético, tem como resposta o início da secreção de recetores agonistas de IL-1 e IL-10.

Outra possibilidade de não ter existido alterações estatisticamente significativas na circulação plasmática de IL-6 do momento A para o B, pode ser devido a IL-6 ser cronicamente elevada na DRC e uma sessão de exercício não provocar grandes alterações na IL-6, porém segundo Stenvinkel et al. (2005), os efeitos no pós-exercício parecem ser mais benéficos do que prejudiciais.

Em suma, com os resultados da presente tese verificou-se que a sessão de exercício intradialítico não induziu uma resposta inflamatória diferente da sessão de hemodiálise de CTL. Estes resultados, podem estar ligados ao tamanho da amostra e à grande diferença de idades da amostra, sendo que, o paciente mais novo tinha 25 anos e o mais velho 81 anos. Numa amostra de 10 pacientes esta diferença pode interferir na capacidade de resposta interindividual. O aumento da IL-6 no momento A é suportado pela literatura, estando assim associado a uma elevação do gasto energético em repouso. A literatura também suporta o facto de a IL-6 ser cronicamente elevada na DRC. Porém, o exercício (aeróbio e resistido) provocou um ligeiro aumento da IL-6 nos momentos pós-exercício e pós-hemodiálise comparado com uma sessão de

hemodiálise de CTL, o que pressupõe uma maior sensibilidade da IL-6 ao exercício, quando comparado com a IL-10.

## 6. Conclusão

Este estudo teve como objetivo verificar o efeito agudo do exercício físico, tanto aeróbio como resistido, nas respostas da IL-6 e IL-10 numa população no estágio 5 da DRC e que realiza hemodiálise.

Neste estudo, não se encontram diferenças estatisticamente significativas na resposta aguda da IL-6 e IL-10 ao exercício, entre uma sessão de hemodiálise normal e uma sessão de hemodiálise com exercício aeróbio e resistido. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo no momento A e B. Porém o exercício provocou um aumento ligeiramente superior da IL-6 na circulação no momento 2 para o 3 e do 2 para o momento 4, comparado com uma sessão de hemodiálise normal.

Esta pesquisa tem algumas limitações. Uma das limitações é o tamanho da amostra ser baixo, visto que é uma amostra de 10 participantes, sendo que apenas 5 realizaram o protocolo de exercício aeróbio e outros tantos o de exercício resistido.

Estudos futuros deverão usar uma amostra maior e comparar o efeito agudo, bem como o efeito crónico do exercício físico nesta população. Atualmente a evidência científica sustenta o exercício físico como indutor de efeitos anti-inflamatórios, tanto em populações saudáveis, como em populações com doenças crónicas (ex. DCV, diabetes tipo II, obesidade). Seria interessante pesquisas futuras demonstrarem se existe um tipo de exercício (aeróbio e resistido) ou mesmo uma combinação dos dois, que seja mais indicado para esta população em específico. E também perceber qual a intensidade e volume que seriam indicados para obter a resposta tanto aguda como crónica da IL-6 e IL-10.

## Referências bibliográficas

- A. Zwang, N., U. Nigwekar, S., e J. R. Steele, D. (2016). Hemodialysis Complications. In (pp. 39-51).
- Afshar, R., Emany, A., Saremi, A., Shavandi, N., e Sanavi, S. (2011). Effects of intradialytic aerobic training on sleep quality in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*, 5(2), 119-123.
- Agostinete, R. R., Rossi, F. E., Magalhaes, A. J. B., Rocha, A. P. R., Parmezzani, S. S., Gerosa-Neto, J., Cholewa, J. M., e Lira, F. S. (2016). Immunometabolic Responses after Short and Moderate Rest Intervals to Strength Exercise with and without Similar Total Volume. *Frontiers in physiology*, 7(444).
- Almada, C., Cataldo, L. R., Smalley, S. V., Diaz, E., Serrano, A., Hodgson, M. I., e Santos, J. L. (2013). Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-18 after an acute physical exercise: relation with post-exercise energy intake in twins. *J Physiol Biochem*, 69(1), 85-95.
- Arnold, P., Njemini, R., Vantieghem, S., Gorus, E., Pool-Goudzwaard, A., Buyl, R., e Bautmans, I. (2018). Reaction time in healthy elderly is associated with chronic low-grade inflammation and advanced glycation end product. *Experimental Gerontology*, 108, 118-124.
- Astroth, K. S., Russell, C. L., e Welch, J. L. (2013). Non-pharmaceutical fatigue interventions in adults receiving hemodialysis: a systematic review. *Nephrol Nurs J*, 40(5), 407-427; quiz 428.
- Azizbeigi, K., Azarbayjani, M. A., Atashak, S., e Stannard, S. R. (2015). Effect of Moderate and High Resistance Training Intensity on Indices of Inflammatory and Oxidative Stress. *Research in Sports Medicine*, 23(1), 73-87.
- Balakrishnan, V. S., Guo, D., Rao, M., Jaber, B. L., Tighiouart, H., Freeman, R. L., Huang, C., King, A. J., e Pereira, B. J. (2004). Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int*, 65(4), 1449-1460.
- Baria, F., Kamimura, M. A., Aoiike, D. T., Ammirati, A., Rocha, M. L., de Mello, M. T., e Cuppari, L. (2014). Randomized controlled trial to evaluate the impact of aerobic exercise on visceral fat in overweight chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 29(4), 857-864.
- Battaglia, Y., Galeano, D., Cojocar, E., Fiorini, F., Forcellini, S., Zanolli, L., Storari, A., e Granata, A. (2016). [Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review]. *G Ital Nefrol*, 33(2).
- Bertram, J. F., Douglas-Denton, R. N., Diouf, B., Hughson, M. D., e Hoy, W. E. (2011). Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol*, 26(9), 1529-1533.
- Brown, L. J., Clark, P. C., Armstrong, K. A., Liping, Z., e Dunbar, S. B. (2010). Identification of modifiable chronic kidney disease risk factors by gender in an African-American metabolic syndrome cohort. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association*, 37(2), 133-142.
- Brown., M. W., Davison, G. W., McClean, C. M., e Murphy, M. H. (2015). A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med Open*, 1(1), 35.

- Cabral, C., E. A. de Lima Junior, Fernandes, I., Pinto, R. Z., Rosa-Neto, J. C., Bishop, N. C., e Lira, F. S. (2019). Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. *J Cell Physiol*, 234(7), 9956-9965.
- Cabral, C., Gerosa-Neto, J., Inoue, D. S., Panissa, V. L. G., Gobbo, L. A., Zagatto, A. M., Campos, E. Z., e Lira, F. S. (2015). Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. *Journal of sports science & medicine*, 14(4), 849-856.
- Calle, M. C. e Fernandez, M. L. (2010). Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutrition research and practice*, 4(4), 259-269.
- Carney, E. F. (2017). CKD risk factors are associated with increased single-nephron GFR. *Nature Reviews Nephrology*, 13, 443.
- Chang, A. e Kramer, H. (2012). CKD progression: a risky business. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7), 2607-2609.
- Chenoweth, D. e Leutzinger, J. (2006). The Economic Cost of Physical Inactivity and Excess Weight in American Adults. *J Phys Act Health*, 3(2), 148-163.
- Cornish, S. M., Chase, J. E., Bugera, E. M., e Giesbrecht, G. G. (2018). Systemic IL-6 and Myoglobin Response to Three Different Resistance Exercise Intensities in Older Men. *J Aging Phys Act*, 26(3), 451-456.
- Cozzolino, M., Mangano, M., Stucchi, A., Ciceri, P., Conte, F., e Galassi, A. (2018). Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 33(suppl\_3), iii28-iii34.
- Cruz, M. C., Andrade, C., Urrutia, M., Draibe, S., Nogueira-Martins, L. A., e Sesso, R. d. C. C. (2011). Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 66(6), 991-995.
- Csapo, R. e Alegre, L. M. (2016). Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, 26(9), 995-1006.
- Cullen, T., Thomas, A. W., Webb, R., e Hughes, M. G. (2016). Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41(8), 803-808.
- Cupisti, A., D'Alessandro, C., Finato, V., Del Corso, C., Catania, B., Caselli, G. M., e Egidi, M. F. (2017). Assessment of physical activity, capacity and nutritional status in elderly peritoneal dialysis patients. *BMC nephrology*, 18(1), 180-180.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., e Dutil, E. (1995). Normative data for grip strength of elderly men and women. *Am J Occup Ther*, 49(7), 637-644.
- Dong, Z.-J., Zhang, H.-L., e Yin, L.-X. (2019). Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*, 51(8), 1415-1424.
- Eckardt, K. U., Coresh, J., Devuyst, O., Johnson, R. J., Kottgen, A., Levey, A. S., e Levin, A. (2013). Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*, 382(9887), 158-169.
- Endre, Z. H., Pickering, J. W., Walker, R. J., Devarajan, P., Edelstein, C. L., Bonventre, J. V., Frampton, C. M., Bennett, M. R., Ma, Q., Sabbisetti, V.

- S., Vaidya, V. S., Walcher, A. M., Shaw, G. M., Henderson, S. J., Nejat, M., Schollum, J. B., e George, P. M. (2011). Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int*, 79(10), 1119-1130.
- Evans, P. D. e Taal, M. W. (2011). Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*, 39(7), 402-406.
- Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*, 12, 6-33.
- Fotheringham, J., Campbell, M. J., Fogarty, D. G., El Nahas, M., e Ellam, T. (2014). Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis*, 63(3), 405-414.
- Garcia, R. S. A., Lucinda, L. M. F., Ramos, F. A., Bueno, G. S., de Oliveira, G. M. R., Bonisson, L. S., Silva, M. A., Zolli, T. I., Pinheiro, B. V., Paula, R. B., Pazeli, J. M., e Reboredo, M. M. (2017). Factors Associated With Functional Capacity in Hemodialysis Patients. *Artif Organs*, 41(12), 1121-1126.
- Georgianos, P. I. e Agarwal, R. (2016). Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(11), 2062.
- Ghafourian, M., Ashtary-Larky, D., Chinipardaz, R., Eskandary, N., e Mehavaran, M. (2016). Inflammatory Biomarkers' Response to Two Different Intensities of a Single Bout Exercise Among Soccer Players. *Iranian Red Crescent medical journal*, 18(2), e21498-e21498.
- Gianchandani, R. Y., Neupane, S., e Heung, M. (2018). Hypoglycemia in Hospitalized Hemodialysis Patients With Diabetes: An Observational Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(1), 33-38.
- Glasscock, R. J. (2016). Evaluation of proteinuria redux. *Kidney Int*, 90(5), 938-940.
- Greenwood, S. A., Koufaki, P., Mercer, T. H., MacLaughlin, H. L., Rush, R., Lindup, H., O'Connor, E., Jones, C., Hendry, B. M., Macdougall, I. C., e Cairns, H. S. (2015). Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 65(3), 425-434.
- Hojbjerre, L., Rosenzweig, M., Dela, F., Bruun, J. M., e Stallknecht, B. (2007). Acute exercise increases adipose tissue interstitial adiponectin concentration in healthy overweight and lean subjects. *Eur J Endocrinol*, 157(5), 613-623.
- Hsu, C. Y., Ordonez, J. D., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., e Go, A. S. (2008). The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 74(1), 101-107.
- Hunter, C. A. e Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*, 16(5), 448-457.
- Hur, I., Lee, Y. K., Kalantar-Zadeh, K., e Obi, Y. (2019). Individualized Hemodialysis Treatment: A Perspective on Residual Kidney Function and Precision Medicine in Nephrology. *Cardiorenal Med*, 9(2), 69-82.
- Ihm, C.-G. (2015). Hypertension in Chronic Glomerulonephritis. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 13(2), 41-45.

- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y., e Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 382(9888), 260-272.
- Johansen, K. L., Shubert, T., Doyle, J., Soher, B., Sakkas, G. K., e Kent-Braun, J. A. (2003). Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int*, 63(1), 291-297.
- Johnson, R. J., Segal, M. S., Srinivas, T., Ejaz, A., Mu, W., Roncal, C., Sánchez-Lozada, L. G., Gersch, M., Rodriguez-Iturbe, B., Kang, D.-H., e Acosta, J. H. (2005). Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link? *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7), 1909.
- Jones, S. A., Takeuchi, T., Aletaha, D., Smolen, J., Choy, E. H., e McInnes, I. (2018). Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine*, 2(1), 2.
- Judd, E. e Calhoun, D. A. (2015). Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*, 22(2), 116-122.
- Kaissling, B., Lehir, M., e Kriz, W. (2013). Renal epithelial injury and fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 1832(7), 931-939.
- Kalra, P. A. (2007). Renal specific secondary hypertension. *J Ren Care*, 33(1), 4-10.
- Kazancioğlu, R. (2013). Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney International Supplements*, 3(4), 368-371.
- KDIGO. (2012). Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury *OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 2(1), 1-138.
- Kimmel, P. L. e Patel, S. S. (2006). Quality of life in patients with chronic kidney disease: focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Semin Nephrol*, 26(1), 68-79.
- Kramer, H., Gutierrez, O. M., Judd, S. E., Muntner, P., Warnock, D. G., Tanner, R. M., Panwar, B., Shoham, D. A., e McClellan, W. (2016). Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*, 67(1), 62-69.
- Kronenberg, F. (2009). Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nature Reviews Nephrology*, 5, 677.
- Kwakernaak, A. J., Zelle, D. M., Bakker, S. J., e Navis, G. (2013). Central body fat distribution associates with unfavorable renal hemodynamics independent of body mass index. *J Am Soc Nephrol*, 24(6), 987-994.
- Lawrence, E. A., Doherty, D., e Dhanda, R. (2018). Function of the nephron and the formation of urine. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 19(5), 249-253.
- Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B. C., Matsushita, K., Gansevoort, R. T., Kasiske, B. L., e Eckardt, K. U. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*, 80(1), 17-28.
- Li, J., An, C., Kang, L., Mitch, W. E., e Wang, Y. (2017). Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging Assessment of Renal Fibrosis. *Adv Chronic Kidney Dis*, 24(3), 150-153.

- Lira, F. S., Dos Santos, T., Caldeira, R. S., Inoue, D. S., Panissa, V. L. G., Cabral-Santos, C., Campos, E. Z., Rodrigues, B., e Monteiro, P. A. (2017). Short-Term High- and Moderate-Intensity Training Modifies Inflammatory and Metabolic Factors in Response to Acute Exercise. *Front Physiol*, 8, 856.
- Lyngsø, D., Simonsen, L., e Bülow, J. (2002). Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *The Journal of physiology*, 543(Pt 1), 373-378.
- Mahmoodi, B. K., Matsushita, K., Woodward, M., Blankestijn, P. J., Cirillo, M., Ohkubo, T., Rossing, P., Sarnak, M. J., Stengel, B., Yamagishi, K., Yamashita, K., Zhang, L., Coresh, J., de Jong, P. E., e Astor, B. C. (2012). Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*, 380(9854), 1649-1661.
- Makris, K. e Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev*, 37(4), 153-175.
- Markovitch, D., Tyrrell, R. M., e Thompson, D. (2008). Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. *J Appl Physiol* (1985), 105(1), 260-265.
- Mastnardo, D., Lewis, J. M., Hall, K., Sullivan, C. M., Cain, K., Theurer, J., Huml, A., e Sehgal, A. R. (2016). Intradialytic Massage for Leg Cramps Among Hemodialysis Patients: a Pilot Randomized Controlled Trial. *International journal of therapeutic massage & bodywork*, 9(2), 3-8.
- Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y., Chalmers, J., Fox, C., Guallar, E., Jafar, T., Jassal, S. K., Landman, G. W., Muntner, P., Roderick, P., Sairenchi, T., Schottker, B., Shankar, A., Shlipak, M., Tonelli, M., Townend, J., van Zuijlen, A., Yamagishi, K., Yamashita, K., Gansevoort, R., Sarnak, M., Warnock, D. G., Woodward, M., e Arnlov, J. (2015). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(7), 514-525.
- Matsuzawa, R., Hoshi, K., Yoneki, K., Harada, M., Watanabe, T., Shimoda, T., Yamamoto, S., e Matsunaga, A. (2017). Exercise Training in Elderly People Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney International Reports*, 2(6), 1096-1110.
- McInnes, I. B., Buckley, C. D., e Isaacs, J. D. (2016). Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*, 12(1), 63-68.
- McKay, B. R., Ogborn, D. I., Baker, J. M., Toth, K. G., Tarnopolsky, M. A., e Parise, G. (2013). Elevated SOCS3 and altered IL-6 signaling is associated with age-related human muscle stem cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 304(8), C717-728.
- Medicine, A. C. o. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, 41(3), 687.
- Mohseni, R., Emami Zeydi, A., Ilali, E., Adib-Hajbaghery, M., e Makhloogh, A. (2013). The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Oman medical journal*, 28(5), 345-349.

- Moorthi, R. N. e Avin, K. G. (2017). Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 26(3), 219-228.
- Moraes, C., Marinho, S. M., da Nobrega, A. C., de Oliveira Bessa, B., Jacobson, L. V., Stockler-Pinto, M. B., da Silva, W. S., e Mafra, D. (2014). Resistance exercise: a strategy to attenuate inflammation and protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol*, 46(8), 1655-1662.
- Nkuipou-Kenfack, E., Duranton, F., Gayraud, N., Argiles, A., Lundin, U., Weinberger, K. M., Dakna, M., Delles, C., Mullen, W., Husi, H., Klein, J., Koeck, T., Zurbig, P., e Mischak, H. (2014). Assessment of metabolomic and proteomic biomarkers in detection and prognosis of progression of renal function in chronic kidney disease. *PLoS One*, 9(5), e96955.
- Nunes, P. R. P., Barcelos, L. C., Oliveira, A. A., Furlanetto Júnior, R., Martins, F. M., Orsatti, C. L., Resende, E. A. M. R., e Orsatti, F. L. (2016). Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(2), 40-40.
- Peake, J. M., Nosaka, K., Muthalib, M., e Suzuki, K. (2006). Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev*, 12, 72-85.
- Pedersen, B. K. (2009). The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *The Journal of physiology*, 587(Pt 23), 5559-5568.
- Pedersen, B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*, 47(8), 600-611.
- Pedersen, B. K. e Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88(4), 1379-1406.
- Peres, A., Perotto, D. L., Dorneles, G. P., Fuhro, M. I., e Monteiro, M. B. (2015). Effects of intradialytic exercise on systemic cytokine in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*, 1-5.
- Petersen, A. M. e Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985), 98(4), 1154-1162.
- Peterson, M. D., Rhea, M. R., Sen, A., e Gordon, P. M. (2010). Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 9(3), 226-237.
- Phillips, M. D., Mitchell, J. B., Currie-Elolf, L. M., Yellott, R. C., e Hubing, K. A. (2010). Influence of commonly employed resistance exercise protocols on circulating IL-6 and indices of insulin sensitivity. *J Strength Cond Res*, 24(4), 1091-1101.
- Podsiadlo, D. e Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39(2), 142-148.
- Rahman, M. e Smith, M. C. (1998). Chronic renal insufficiency: a diagnostic and therapeutic approach. *Arch Intern Med*, 158(16), 1743-1752.
- Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., Magal, M., e Medicine, A. C. o. S. (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription* (P. W. Kluwer Ed. Tenth ed.).

- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., e Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17088.
- Rossi, F. E., Gerosa-Neto, J., Zanchi, N. E., Cholewa, J. M., e Lira, F. S. (2016). Impact of Short and Moderate Rest Intervals on the Acute Immunometabolic Response to Exhaustive Strength Exercise: Part I. *J Strength Cond Res*, 30(6), 1563-1569.
- Rule, A. D., Bailey, K. R., Schwartz, G. L., Khosla, S., Lieske, J. C., e L. J., r. M. (2009). For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int*, 75(10), 1071-1078.
- Rule, A. D. e Glassock, R. J. (2013). GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(8), 1414-1420.
- Sakkas, G. K. e Karatzaferi, C. (2012). Hemodialysis fatigue: just "simple" fatigue or a syndrome on its own right? *Frontiers in physiology*, 3, 306-306.
- Sakkas., G. K., Hadjigeorgiou, G. M., Karatzaferi, C., Maridaki, M. D., Giannaki, C. D., Mertens, P. R., Rountas, C., Vlychou, M., Liakopoulos, V., e Stefanidis, I. (2008). Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *Asaio j*, 54(2), 185-190.
- Sallam, N. e Laher, I. (2016). Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 7239639.
- Sam, R. (2014). Hemodialysis: Diffusion and Ultrafiltration. *Journal of Nephrology and Hypertension*, 1(2).
- Sardeli, A. V., Tomeleri, C. M., Cyrino, E. S., Fernhall, B., Cavaglieri, C. R., e Chacon-Mikahil, M. P. T. (2018). Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. *Exp Gerontol*, 111, 188-196.
- Savige, J., Duke, G., Pesce, F., e Gesualdo, L. (2019). Chapter 47 - Acute Glomerulonephritis. In C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum, eZ. Ricci (Eds.), *Critical Care Nephrology (Third Edition)* (pp. 275-282.e272). Philadelphia: Content Repository Only!
- Saxena, A., Khosraviani, S., Noel, S., Mohan, D., Donner, T., e Hamad, A. R. (2015). Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*, 74(1), 27-34.
- Schaper, F. e Rose-John, S. (2015). Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*, 26(5), 475-487.
- Sharma, R., Agrawal, S., Saxena, A., e Sharma, R. K. (2013). Association of IL-6, IL-10, and TNF-alpha gene polymorphism with malnutrition inflammation syndrome and survival among end stage renal disease patients. *J Interferon Cytokine Res*, 33(7), 384-391.
- Shouval, D. S., Ouahed, J., Biswas, A., Goettel, J. A., Horwitz, B. H., Klein, C., Muise, A. M., e Snapper, S. B. (2014). Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. *Adv Immunol*, 122, 177-210.
- Silva, N. L., Oliveira, R. B., Fleck, S. J., Leon, A. C., e Farinatti, P. (2014). Influence of strength training variables on strength gains in adults over 55

- years-old: a meta-analysis of dose-response relationships. *J Sci Med Sport*, 17(3), 337-344.
- Singh, S. J., Morgan, M. D., Scott, S., Walters, D., e Hardman, A. E. (1992). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 47(12), 1019-1024.
- Soares, A. A., Eyff, T. F., Campani, R. B., Ritter, L., Camargo, J. L., e Silveiro, S. P. (2009). Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*, 47(9), 1023-1032.
- Stack, A. G., Molony, D. A., Rives, T., Tyson, J., e Murthy, B. V. (2005). Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis*, 45(4), 690-701.
- Stegmayr, B. (2017). Dialysis Procedures Alter Metabolic Conditions. *Nutrients*, 9(6).
- Stenvinkel, P., Ketteler, M., Johnson, R. J., Lindholm, B., Pecoits-Filho, R., Riella, M., Heimbürger, O., Cederholm, T., e Girndt, M. (2005). IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*, 67(4), 1216-1233.
- Stevens, L. A., Schmid, C. H., Greene, T., Li, L., Beck, G. J., Joffe, M. M., Froissart, M., Kusek, J. W., Zhang, Y. L., Coresh, J., e Levey, A. S. (2009). Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*, 75(6), 652-660.
- Stigant, C., Stevens, L., e Levin, A. (2003). Nephrology: 4. Strategies for the care of adults with chronic kidney disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 168(12), 1553-1560.
- Strassmann, A., Steurer-Stey, C., Lana, K. D., Zoller, M., Turk, A. J., Suter, P., e Puhani, M. A. (2013). Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *International Journal of Public Health*, 58(6), 949-953.
- Sulowicz, W. e Radziszewski, A. (2006). Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int*, 70, S36-S39.
- Tattersall, J., Dekker, F., Heimbürger, O., Jager, K. J., Lameire, N., Lindley, E., Van Biesen, W., Vanholder, R., Zoccali, C., e on behalf of the, E. A. b. (2011). When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(7), 2082-2086.
- Tedla, F. M., Brar, A., Browne, R., e Brown, C. (2011). Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *International journal of hypertension*, 2011, 132405-132405.
- Toda, N., Mukoyama, M., Yanagita, M., e Yokoi, H. (2018). CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis. *Inflammation and Regeneration*, 38(1), 14.
- Tomeleri, C. M., Ribeiro, A. S., Souza, M. F., Schiavoni, D., Schoenfeld, B. J., Venturini, D., Barbosa, D. S., Landucci, K., Sardinha, L. B., e Cyrino, E. S. (2016). Resistance training improves inflammatory level, lipid and glycemic profiles in obese older women: A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*, 84, 80-87.
- Vadakedath, S. e Kandi, V. (2017). Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*, 9(8), e1603.

- Viana, J. L., Kosmadakis, G. C., Watson, E. L., Bevington, A., Feehally, J., Bishop, N. C., e Smith, A. C. (2014). Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 25(9), 2121-2130.
- Vivante, A., Golan, E., Tzur, D., Leiba, A., Tirosh, A., Skorecki, K., e Calderon-Margalit, R. (2012). Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med*, 172(21), 1644-1650.
- Wang, X. H. e Mitch, W. E. (2014). Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 10(9), 504-516.
- Watson, E. L., Viana, J. L., Wimbury, D., Martin, N., Greening, N. J., Barratt, J., e Smith, A. C. (2017). The Effect of Resistance Exercise on Inflammatory and Myogenic Markers in Patients with Chronic Kidney Disease. *Frontiers in physiology*, 8(541).
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., e Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 389(10075), 1238-1252.
- Wyld, M. L. R., Chadban, S. J., e Morton, R. L. (2016). Improving Our Understanding of Quality of Life in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), 820-821.
- Zelle, D. M., Klaassen, G., van Adrichem, E., Bakker, S. J., Corpeleijn, E., e Navis, G. (2017). Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*, 13(3), 152-168.
- Zheng, G., Qiu, P., Xia, R., Lin, H., Ye, B., Tao, J., e Chen, L. (2019). Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(98).
- Zhuo, J. L. e Li, X. C. (2013). Proximal nephron. *Compr Physiol*, 3(3), 1079-1123.
- Zwang, N. A., Nigwekar, S. U., e Steele, D. J. R. (2016). Hemodialysis Complications. In C. C. Magee, J. K. Tucker, eA. K. Singh (Eds.), *Core Concepts in Dialysis and Continuous Therapies* (pp. 39-51). Boston, MA: Springer US.