

ESCOLA DE ENFERMAGEM
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Isabela Rodrigues Martins

**EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AQUÁTICO NO CONTROLE
DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

São Paulo

2021

Isabela Rodrigues Martins

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AQUÁTICO NO CONTROLE DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Enfermagem da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Autora: Isabela Rodrigues Martins

Orientadoras: Prof. Dra. Luciana Soares Costa Santos e Prof. Dra. Maria de Fátima F Vattimo

São Paulo

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, Elaine, meu maior exemplo da vida, sempre me incentivou e nunca deixou de acreditar em mim. Me proporcionou, com muito esforço, a educação da melhor qualidade.

Aos meus irmãos e irmãs, Eduardo, Gustavo, Marcelo, Juliana, Fabiola e Gabriel, que independente da distância, me apoiaram, me incentivaram e em diversos momentos foram meu ponto de fortalecimento nos momentos mais frágeis.

Aos meus padrinhos, Willy e Margarete, que foram minha base desde o início da graduação. Me deram toda assistência necessária sem que faltasse nada além de todo amor e carinho.

Aos meus amigos, que nos momentos mais conturbados estiveram ao meu lado escutando meus desabafos sobre a vida, problemas, angustias e me dando forças para continuar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a vida e aos seus acasos, que me fizeram chegar a Enfermagem. Ao destino, que me guiando, fez com que eu cruzasse com pessoas que foram essenciais para construção da minha trajetória colaborando para eu estar onde estou.

Agradeço à Prof^a. Dr^a. Maria de Fatima Fernandes Vattimo e à Prof^a. Dr^a Luciana Soares Costa Santos a oportunidade e a dedicação, todos os ensinamentos e as orientações.

À mestrande Eloisa de Oliveira Silva e a pesquisadora Sara Ventura, que em todos os momentos do trabalho, foram minhas companheiras.

A todos que trabalharam diretamente ou indiretamente no Laboratório de Experimentação em Modelo Animal (LEMA).

A todos os meus amigos e familiares que sempre me incentivaram e transmitiram a todo momento energias positivas e acompanharam cada etapa do trabalho.

A todos os animais utilizados neste trabalho.

A quantidade e a qualidade da dor que sentimos são determinadas pelas nossas experiências prévias e de quanto bem nos lembramos dela; pela capacidade de entender suas causas e compreender suas consequências. Ainda, a cultura em que estamos inseridos tem papel essencial em como sentimos e respondemos à dor.

(Melzack, Wall, 1991)

Resumo

Introdução: A doença renal crônica (DRC) acomete mais de 130 mil brasileiros. Tem como principais fatores de risco diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), em que o método não farmacológico mais indicado para prevenção e manejo é a prática moderada de exercício físico. A qualidade de vida relaciona-se com o bem estar físico, social e emocional, sendo que um dos meios para o seu desenvolvimento é o exercício físico. A prática de treinamento físico demonstrou diversos benefícios no sistema imunológico e cardiovascular. **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento físico na DRC. **Métodos:** Ratos da raça Wistar, machos, pesando de 250 a 330g divididos em quatro grupos: SHAM: animais controle da DRC; SHAM+Exercício: animais SHAM submetidos ao treinamento aeróbico moderado; DRC: animais nefrectomizados (5/6 da massa renal) e DRC+exercício: animais DRC submetidos ao treinamento aeróbico moderado. Foram avaliados parâmetros de função renal, clearance de creatinina; perfil oxidativo (peróxidos urinários, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico TBARs e tióis no tecido renal) e análise histológica renal. **Resultados:** Animais DRC submetidos ao treinamento físico de intensidade moderada, apresentaram redução do clearance de creatinina, albuminúria, creatinina sérica e excreção de metabólitos oxidativos na comparação com o grupo DRC sem treinamento físico. O estudo demonstrou que o treinamento físico no grupo DRC+E contribuiu para melhora na função renal, na hemodinâmica renal, de acordo com os parâmetros de oxidação, e na histologia renal, apresentando moderada dilatação tubular e redução do infiltrado tubulointersticial em comparação ao DRC. **Conclusão:** O treinamento físico confirmou-se como terapia não farmacológica na redução da vulnerabilidade da DRC demonstrando efeito renoprotetor através do treinamento físico de intensidade moderada no grupo DRC, apresentando melhora na hemodinâmica renal, diminuição da creatinina sérica, da albuminúria, clearance de creatinina e no perfil oxidativo em comparação ao grupo DRC sem treinamento físico.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; exercício físico; desenho experimental.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) affects more than 130.000 thousand Brazilians. Its main risk factors are diabetes mellitus (DM) and systemic arterial hypertension (SAH), in which the most suitable non-pharmacological method for prevention and management is the moderate practice of physical exercise. Quality of life is related to physical, social and emotional well-being, and one of the means for its development is physical exercise. The practice of physical training demonstrated several benefits on the immune and cardiovascular system. **Objective:** Evaluate the effect of physical training on CKD. **Methods:** Male Wistar rats, weighing 250 to 330g, divided into six groups: SHAM: CKD control animals; SHAM+Exercise: SHAM animals submitted to moderate aerobic training; CKD: nephrectomized animals (5/6 of renal mass); CKD+exercise: CKD animals submitted to moderate aerobic training; Parameters of renal function, creatinine clearance; oxidative profile (urinary peroxides, thiobarbituric acid reactive substances, TBARs and thiols in renal tissue) and renal histological analysis. **Results:** CKD animals submitted to moderate-intensity physical training presented reduced creatinine clearance, albuminuria, serum creatinine and oxidative metabolite excretion in comparison with the CKD group without physical training. The study demonstrated that physical training in the CKD+E group contributed to an improvement in renal function, renal hemodynamics, according to the oxidation parameters, and in renal histology, with moderate tubular dilation and reduction of the tubulointerstitial infiltrate compared to CKD. **Conclusion:** Physical training was confirmed as a non-pharmacological therapy in reducing the vulnerability of CKD, demonstrating a renoprotective effect through physical training of moderate intensity in CKD group, showing improvement in renal hemodynamics, decrease in serum creatinine, albuminuria, creatinine clearance and in the oxidative profile compared to the CKD group without physical training.

Keywords: Chronic kidney failure; physical exercise; experimental draw.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
8. ANEXOS.....	32

1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA), anteriormente denominada insuficiência renal aguda, é definida como declínio súbito (dentro de horas a dias) na taxa de filtração glomerular, resultando na retenção de resíduos nitrogenados, como ureia e creatinina no plasma, sinalizada clinicamente pela elevação de creatinina sérica, com ou sem redução do débito urinário. Apesar da alta prevalência e mortalidade pela LRA, poucas terapias têm se confirmado promissoras para a prevenção da ocorrência e progressão das doenças renais, sendo esse um desafio para as pesquisas básicas e ensaios clínicos⁽¹⁾.

A incidência de IRA é de aproximadamente 5% a 20% e 20% a 50% em pacientes hospitalizados e em unidade de terapia intensiva, respectivamente ^(1,2). Pacientes com necessidade de diálise têm mortalidade maior que 50% ⁽³⁾. Estudos epidemiológicos demonstraram que a LRA frequentemente evolui para doença renal crônica (DRC) e é um importante fator de risco para doença renal em estágio terminal.

A DRC encontra-se em destaque devido ao alto custo de tratamento e pelo aumento insidioso dos casos. Trata-se de uma doença crônica não transmissível (DCNT) que ocupa o 9º lugar na lista das principais causas de morte nos Estados Unidos da América, afetando cerca de 37 milhões de estadunidenses, levando no ano de 2017, mais de 700 mil pacientes precisaram de terapia renal substitutiva (TRS), forma de tratamento para a DRC em muitos casos⁽⁴⁾.

No Brasil, a cada ano, 40 mil novos casos de DRC são diagnosticados, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia ⁽⁵⁾. A DRC é definida como doença clinicamente caracterizada por taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60mL/min/1,73m², que permanece por, no mínimo, três meses ⁽⁶⁾. A evolução para estágios graves mostra a obrigatoriedade de se adotar TRS, contudo, hoje, conta-se com outras tentativas terapêuticas e intervenções para compor um cenário que preserve a função renal residual e evite a diálise. A incidência da DRC está relacionada com doenças comuns em nossa população como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM) e outras como as nefropatias hereditárias, doenças sistêmicas e nefrites intersticiais crônicas. Quanto as principais comorbidades da DRC destaca-se as relacionadas com doenças cardiovasculares, ósseas, desnutrição, infecções, acidose metabólica, alteração no metabolismo mineral e desnutrição. Essas complicações podem ser evitadas ou atenuadas se o diagnóstico ocorrer precocemente e se medidas protetoras forem instaladas ⁽⁷⁾.

A evolução e o desenvolvimento da DRC provoca desgastes irreversíveis e progressivos na estrutura renal, causados pela perda dos néfrons resultando na formação de tecido cicatricial. Inicialmente a DRC apresenta um quadro de hiper filtração, aumento da pressão capilar glomerular e crescimento renal de compensação, sendo, relativamente, seguida por glomerulosclerose progressiva e doença intersticial ⁽⁸⁾. Doenças como HAS, DM, sobrecarga nutricional calórica e ocorrência de episódios de LRA podem desencadear e/ou potencializar a progressão da DRC. Concomitantemente, com a perda de massa renal e as adaptações instaladas nos túbulos expõe o rim com DRC a tornar-se mais vulnerável a lesões agudas ⁽⁹⁾.

Desta forma, a DRC é considerada fator de risco para a ocorrência de LRA, que podem ser encontrados de forma clássica associado às causas de DRC agudizada como o uso de agentes contrastados, a sepse e a cirurgia cardíaca ⁽⁸⁾. Estudos demonstram que a DRC agudizada pode acelerar a progressão da doença, e, por outro lado, a LRA pode causar DRC. Isso se deve à recuperação incompleta de néfrons e a ocorrência de danos residuais após a LRA ⁽⁹⁾.

Outros estudos demonstraram a relação de causa e efeito entre DRC e LRA, onde a DRC predispõe o desenvolvimento de LRA na clínica hospitalar, tornando-se proporcionalmente iguais os riscos de LRA e DRC para o paciente nesta condição ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A literatura aponta para o comprometimento da funcionalidade e do condicionamento físico de paciente em TRS devido à anemia, fraqueza muscular, cardiopatias, HAS, depressão, alterações metabólicas, entre outras. Esta condição de inatividade física contribui diretamente para a piora da qualidade de vida (QV) ⁽¹³⁾.

A reabilitação física demonstra significativa influência na prevenção, no retardo da evolução da doença e na melhoria de complicações na DRC ⁽¹⁴⁾. Descritos os benefícios do treinamento aeróbico, principalmente nos sistemas imunológico e cardiovascular, no aumento no fluxo sanguíneo coronário e angiogênese cardíaca, contribui positivamente para a elevação da capacidade e reserva do fornecimento de oxigênio ao miocárdio durante o treinamento e fora dele ⁽¹⁵⁾, induzindo a capacidade de melhora sobre o estresse oxidativo e mecanismos oxidantes.

O treinamento físico pode ser classificado como leve, moderado e intenso ^(16,17), caracterizado por movimentos corporais realizados pelos músculos esqueléticos que provocam gasto energético, estando positivamente relacionado à aptidão física, à medida com que se aumenta a frequência, intensidade e a duração dos movimentos ⁽¹⁸⁾, podendo ser aeróbico ou anaeróbico.

O treinamento aeróbico é aquele em que são utilizados músculos de grandes grupos e consome reserva aeróbica do sistema cardiorrespiratório no sentido de fornecer oxigênio aos músculos esqueléticos. Já o anaeróbico tem curta duração e não utiliza o oxigênio inalado como fonte de energia, para a geração de ATP, nele, as células utilizam as vias de glicólise e fermentação⁽¹⁹⁾. Os benefícios da atividade física regular incluem o aumento do gasto energético, a diminuição do índice de massa corporal (IMC), melhora da função cardiorrespiratória, além dos benefícios socioafetivos e psicológicos para o indivíduo⁽²⁰⁾.

A recomendação da prática de atividade física pela American Heart Association e o American College of Sports and Medicine é de 30 minutos de treinamento físico de intensidade moderada a intensa, cinco dias na semana, com o intuito de diminuir a pressão arterial, estimular a perda de peso corporal e atenuar os riscos cardiovasculares^(21,22).

Desta forma, a hipótese deste estudo é de que uso de terapias não farmacológicas como o treinamento físico aquático, considerado moderado, adaptado, pode representar estratégia renoprotetora e reduzir os episódios de agudização da DRC pelo contraste iodado e DM.

O desenvolvimento de novas estratégias para controle e acompanhamento da evolução da DRC em paciente em uso de contraste e DM pode ampliar a interação da equipe interdisciplinar em busca de melhores resultados clínicos a partir de modelos animais que mimetizam a similaridade com pacientes com comprometimento renal em evolução.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o impacto do treinamento físico na doença renal crônica (DRC).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a função hemodinâmica, perfil oxidativo e histologia renal nos ratos submetidos ao modelo de DRC.

Avaliar o impacto do treinamento físico sobre a função, perfil oxidativo e histologia renal nos ratos com DRC.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados ratos da raça Wistar, machos, pesando entre 250 e 330g. Os animais serão mantidos em gaiolas coletivas com no máximo três ratos por gaiola, com ração e água livre demanda, controle de temperatura e ciclos alternados dia e noite.

Os ratos foram fornecidos pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) e mantidos no Laboratório Experimental de Modelos Animais (LEMA). Todos os procedimentos que foram realizados estão de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (CEUA – ICBUSP) nº 1277/2019 (Anexo 1).

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório experimental de Modelos Animais (LEMA), localizado na Escola de Enfermagem da USP.

3.3 GRUPOS

Os animais foram randomizados em quatro grupos:

- ✓ SHAM (Controle) n= 6: ratos submetidos à simulação do procedimento de doença renal crônica, sem comprometimento ou alteração de estruturas renais.
- ✓ SHAM +Exercício (Controle +E) n=6: ratos submetidos à simulação do procedimento de doença renal crônica, sem comprometimento ou alteração de estruturas renais e ao treinamento físico moderado.
- ✓ Doente renal crônico sedentário (DRC) n=9: ratos submetidos ao procedimento cirúrgico de ablação renal 5/6 (modelo DRC experimental) que não realizaram treinamento físico.
- ✓ Doente renal crônico + exercício (DRC+E) =7: ratos DRC submetidos ao treinamento físico moderado.

3.4 MODELO DE INDUÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os animais foram anestesiados com 100 mg/kg de Cetamina© e 10 mg/kg Xilazina© via intraperitoneal (i.p.) e foram submetidos ao procedimento cirúrgico de

ablação renal 5/6. Essa técnica é descrita como laparotomia exploradora por incisão na linha mediana, nefrectomia total à direita e clampeamento com fio cirúrgico em dois ramos da artéria renal direita e finalizada com sutura abdominal. Depois de recuperado da anestesia, o animal recebeu sulfato de morfina via subcutânea (SC) com intervalos de 2-4 horas por 48 horas. Os animais serão posicionados na gaiola coletiva após administração da analgesia ⁽²³⁾.

3.5 MODELO DE TREINAMENTO FÍSICO

Os animais dos grupos Controle+E e DRC+E foram submetidos ao treinamento aeróbico moderado por natação no quarto dia após a indução da DRC. O treinamento físico aeróbico de intensidade moderada por natação foi realizado durante quatro semanas, 1 hora por dia, cinco dias da semana e os animais nadaram suportando cargas equivalentes a 5% do peso corporal do animal, com o peso fixado em sua cauda ⁽⁷⁾. Todos os procedimentos de treinamento foram realizados sob supervisão da pesquisadora. Qualquer intercorrência durante o treino, como sinais de exaustão ou sofrimento do animal, prontamente identificada, o animal foi retirado da água, aquecido e devolvido para gaiola coletiva. Todos os animais foram adaptados à água antes do início do protocolo de treinamento físico. A adaptação consiste em manter os animais durante 15 minutos dentro do reservatório com água rasa e com temperatura controlada semelhante àquela utilizada durante o treinamento ($32\pm 1^{\circ}\text{C}$), com aumento gradual de 15 minutos, a cada dia durante uma semana. O objetivo da adaptação é a redução de estresse, não promovendo o treinamento físico. O reservatório de água foi retangular composto por 150 litros de água potável com temperatura de $32\pm 1^{\circ}\text{C}$. O reservatório de água é composto por uma bomba de água com o intuito de promover movimentação na água e um termostato para verificação adequada da temperatura ^(7,17).

3.5.1 Grupos de animais

Os animais foram randomizados em quatro grupos:

- **SHAM (Controle):** ratos submetidos à simulação do procedimento de doença renal crônica, sem comprometimento ou alteração de estruturas renais.
- **SHAM +Exercício (Controle +E):** ratos submetidos à simulação do procedimento de doença renal crônica, sem comprometimento ou alteração de estruturas renais e ao treinamento físico moderado.

- **Doente renal crônico sedentário (DRC):** ratos submetidos ao procedimento cirúrgico de ablação renal 5/6 (modelo DRC experimental) que não realizaram treinamento físico.
- **Doente renal crônico + exercício (DRC+E):** ratos DRC submetidos ao treinamento físico moderado.

3.6 GAIOLA METABÓLICA

No 27º dia do protocolo experimental, os animais foram colocados em gaiola metabólica individual onde foi quantificado o volume urinário e foi armazenada a amostra urinária para análise de metabólitos oxidativos (peróxidos urinários, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico-TBARS e nitrito).

3.8 FUNÇÃO RENAL

3.8.1 Estimativa da taxa de filtração glomerular por clearance de creatinina.

No 28º dia, os ratos de todos os grupos foram submetidos ao procedimento para estudar o clearance de creatinina para avaliação global da função renal. A fim de garantir que as vias aéreas permaneçam pervias e com respiração espontânea, será realizada uma canulação da traqueia com cateter PE-240. Para monitorização de pressão arterial média (PAM) e coleta de sangue, será realizada canulação da carótida direita com cateter PE-60.

3.8.2 Dosagem de creatinina

A dosagem da creatinina urinária utilizada como coeficiente de estabilização de alguns marcadores de estresse oxidativo foi realizada por meio da calorimetria pelo método de Jaffé. A creatinina reage com ácido pícrico em meio alcalino, formando um composto corado que foi analisado em espectrofotometria com absorbância de 520nm⁽²⁴⁾.

3.9. PERFIL OXIDATIVO

3.9.1 Método FOX-2 para peróxidos urinários

A análise de peróxidos urinários será realizada por meio do método de ferroxilenol laranja (FOX-2). A análise será feita pelo método de espectrofotometria em comprimento de onda de 560 nm para determinar as absorbâncias e os valores foram

calculados e expressos por nmol de peróxido urinários por grama de creatinina urinária⁽²⁵⁾.

3.9.2 Dosagem de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) urinário.

A dosagem de TBARS urinário foi realizada pela excreção urinária de malondialdeído (MDA), um dos principais produtos da peroxidação lipídica, por meio de uma reação com tiobarbitúricos.

3.9.3 Análise de Tióis solúveis não proteicos no tecido renal

Para mensurar os grupos tiólicos, uma porção do rim extraído durante o procedimento de clearance de creatinina foi triturado e homogeneizado em 2 mL de solução de 10mM de acetato de sódio, tween-20 a 0,5% e 100mM DTPA (dietilenotriamina-N,N,N',N'- pentaacetato) em pH 6,5. A seguir o produto foi centrifugado 5000rpm durante 10 minutos a 4°C, retirado o sobrenadante e uma porção do produto final para análise de tiol e outra para proteína total.

Os tióis totais foram mensurados por meio de novo sobrenadante obtido pela precipitação de solução de ácido tricloroacético (TCA) 10% (1:1) e levado à centrifugação de 5.000rpm por 10 minutos a 4°C. Após essa etapa, 400µl desse sobrenadante foram homogeneizados com 200µl da solução contendo 1mM de DTNB [5,5'-ditio-bis (2-ácido nitrobenzoico)] e 100mM de tampão Tris em pH8,0. Após repouso de 10 minutos em temperatura ambiente, foi realizada a análise por espectrofotometria por absorbância de 412nm. As proteínas totais foram quantificadas pelo método de Bradford.

3.10. Coleta de amostra e preparo do tecido renal

Após o procedimento cirúrgico, foi realizada punção de artéria abdominal para estudos da função renal, com perfusão do rim esquerdo com solução de tampão fosfato salino - PBS e nefrectomia do rim esquerdo, desencapsulamento e pesagem do rim. O rim foi dividido em duas porções, uma foi imediatamente resfriada e acondicionada a - 81°C para posteriores análises de tióis solúveis não proteicos e a outra será resfriada a - 4°C em solução de metacarne por 24 horas. Após esse período, o rim será desidratado em álcool 70%, em embebido em parafina e emblocado para posteriores cortes de lâminas para análises.

Ao término do procedimento, o animal foi eutanasiado por meio de coleta de sangue terminal, segundo as normas éticas para manuseio de animais em laboratório de

pesquisa sob efeito de anestesia profunda induzida com a administração de 200 mg/kg Cetamina i.p. e 20 mg/kg Xilazina i.p., com o descarte de carcaça conforme estabelecido pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, em saco branco, com o símbolo de “risco biológico”, lacrado e depositado em containers para descarte de resíduos biológicos em datas previamente estabelecidas ⁽²⁶⁾.

3.11. Análise estatística

Os resultados encontrados foram tabulados e submetidos ao teste de Análise de Variância (ANOVA) 2x2 no Programa R 4.4.1. Os resultados foram apresentados com média e desvio-padrão. Foram considerados significantes valores com $p < 0,05$ e nível de confiança de 95%.

4. RESULTADOS

Nos resultados apresentados a seguir, os animais dos grupos SHAM e SHAM+E foram utilizados como controles saudáveis e os dados obtidos para esses grupos foram considerados parâmetros de normalidade.

No Quadro 1 apresentamos os dados animais quanto aos parâmetros fisiológicos, função renal, balanço redox, perfil oxidativo e estresse oxidativo.

4. RESULTADOS

4.1. Parâmetros fisiológicos

O peso dos animais, do rim e a relação peso do rim/peso do animal foram mensurados apenas no final do experimento. Conforme demonstrado na Tabela 1, o peso corporal dos animais dos diversos grupos apresentou diferenças significativas entre os grupos controle saudáveis SHAM e SHAM+E e os grupos nefrectomizados DRC, DRC+E (SHAM: $391,67 \pm 36,35$; SHAM+E: $370,32 \pm 9,19$; DRC: $338,22 \pm 28,62$; DRC+E: $353,94 \pm 43,82$, $p=0,010$). Apenas o grupo DRC apresentou diminuição significativa do peso corporal em relação ao SHAM (DRC: $338,22 \pm 28,62$ vs SHAM: $391,67 \pm 36,35$ $p=0,010$).

Em relação à análise do peso renal, todos os grupos DRC, apresentaram elevação significativa quando comparados com os grupos controle saudáveis (DRC: $1,65 \pm 0,2$; DRC+E: $1,68 \pm 0,41$ vs SHAM: $1,29 \pm 0,6$ e SHAM+E: $1,32 \pm 0,24$, $p=0,02$). Por outro lado, nesse mesmo parâmetro, o grupo DRC+E mostrou-se pior em relação do DRC e aos grupos SHAM e SHAM+E (DRC+E: $1,68 \pm 0,41$ vs SHAM: $1,29 \pm 0,6$ e SHAM+E: $1,32 \pm 0,24$). (Tabela 1).

Na avaliação da relação peso rim/peso do animal, todos os grupos DRC apresentaram elevação quando comparados aos animais saudáveis (DRC: $0,49 \pm 0,005$; DRC+E: $0,47 \pm 0,09$ vs SHAM: $0,33 \pm 0,04$ e SHAM+E: $0,36 \pm 0,06$, $p<0.001$). A prática de treinamentos físicos no grupo DRC+E alterou pouco esse parâmetro em relação ao grupo DRC sedentário (DRC+E: $0,47 \pm 0,09$ vs DRC: $0,49 \pm 0,005$). (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros fisiológicos dos grupos SHAM, SHAM+E, DRC, DRC+E. São Paulo, 2021.

Grupos	N	Peso do animal (g)	Peso do rim (g)	Peso rim/Peso do animal
SHAM	6	391,67±36,35	1,29±0,6	0,33±0,04
SHAM+E	6	370,32±9,19	1,32±0,24	0,36±0,06
DRC	9	338,22±28,62	1,65±0,2 ^{a,b}	0,49±0,005 ^{a,b}
DRC+E	7	353,94±43,82 ^a	1,68±0,41 ^c	0,47±0,09 ^{a,b}

a p=0,010 vs SHAM

b p=0,002 vs SHAM+E

c p=<0,001 vs DRC

4.2 FUNÇÃO RENAL

4.2.1 Função renal global

A função renal global foi avaliada por meio da mensuração do fluxo urinário, da creatinina sérica e da taxa de filtração glomerular, que foi estimada por meio do *clearance* de creatinina. Como demonstrado na Tabela 2, os grupos DRC, DRC+E apresentaram fluxo urinário numericamente maior quando comparados aos grupos saudáveis (DRC: 0,017±0,06; DRC+E: 0,019±0,003 vs SHAM: 0,015±0,005), porém, sem confirmação na análise estatística, p=0,008.

Na avaliação da creatinina sérica, todos os grupos DRC mostraram aumento significativo em relação aos grupos SHAM (DRC: 0,90±0,08; DRC+E: 0,53±0,09 vs SHAM: 0,24±0,06 e SHAM+E: 0,25±0,09, p<0,001). O grupo DRC apresentou elevação significativa nesse parâmetro comparado ao grupo DRC+E (DRC: 0,90±0,08 vs DRC+E: 0,53±0,09, p=0,001), confirmando efeito renoprotetor da intervenção por treinamento.

A TFG foi estimada por meio do *clearance* de creatinina, nesse parâmetro, os grupos SHAM e SHAM+E apresentaram valores de normalidade. O grupo DRC apresentou diminuição do *clearance* de creatinina em relação aos grupos controle (DRC: 0,12±0,06; DRC+E: 0,51±0,12 vs SHAM: 0,72±0,06 e SHAM+E: 0,77±0,22, p<0,001). Observou-se ainda que o grupo DRC+E apresentou valores de *clearance* de creatinina significativamente mais elevados que o grupo DRC sem treinamento físico (DRC+E: 0,51±0,12 vs DRC: 0,12±0,06) sem significância estatística, p=0,143). Os níveis de albuminúria nos grupos SHAM e SHAM+E não apresentaram diferença entre si (SHAM:

3,78±0,69 e SHAM+E: 3,75±0,96). Todos os DRC apresentaram aumento expressivo nos níveis de albuminúria em relação aos grupos SHAM e SHAM+E (DRC: 37,8±3,63; DRC+E: 30,6±4,6 vs SHAM: 3,78±0,69 e SHAM+E: 3,75±0,96, $p<0,001$). A redução dos níveis de albuminúria no grupo DRC+E, a diferença entre os grupos DRC+E e DRC mostra-se estatisticamente significativa (DRC+E: 30,6±4,6 vs DRC: 37,8±3,63, $p=0,001$).

Tabela 2. Função renal dos grupos SHAM, SHAM+E, DRC, DRC+E, DRCa, DRCa+E. São Paulo, 2021.

Grupos	N	Fluxo urinário mL/min)	Creatinina sérica (mg/dL)	Clearance de Creatinina(mg/Kg/24h)	Albuminúria (mg/24h)
SHAM	6	0,015±0,005	0,24/±0,06	0,72/±0,06	3,78/±0,69
SHAM+E	6	0,011/±0,004	0,25/±0,09	0,77/±0,22	3,75/±0,96
DRC	9	0,017/±0,06	0,90/±0,08 ^{ab}	0,12/±0,06 ^{ab}	37,8/±3,63 ^{ab}
DRC+E	7	0,019/±0,003	0,53/±0,09 ^{abc}	0,51/±0,12 ^{abc}	30,59/±4,67 ^{ab}

a $p<0,01$ vs SHAM

b $p=0,001$ vs SHAM+E

c $p=0,001$ vs DRC

4.3 PERFIL OXIDATIVO

Conforme demonstrado na Tabela 3, os grupos controle foram considerados com valores de normalidade e observa-se que apresentaram diferenças significativas entre si para os parâmetros analisados. Os níveis de peróxidos urinários do grupo DRC mostrou um aumento significativo em comparação aos grupos controle e DRC +E (DRC: 11,62±1,85; DRC+E: 8,87±1,85 vs SHAM: 3,29±0,57 e SHAM+E: 2,75±0,64, $p<0,001$).

A excreção urinária de peróxidos foi significativamente mais elevada no grupo DRC na comparação com os grupos DRC+E (DRC: 11,62±1,85 vs DRC+E: 8,87±1,85), $p<0,019$). O grupo DRC+E apresentou diminuição significativa da excreção de peróxidos urinários em comparação ao grupo DRC e quando comparado ao grupo SHAM+E (DRC+E: 8,87±1,85 vs SHAM+E: 2,75±0,64, $p=0,026$). (Tabela 3).

Na avaliação dos TBARS urinários, os grupos DRC apresentaram aumento significativo em comparação aos grupos controle (DRC: 0,45±0,06; DRC+E: 0,31±0,05

vs SHAM: $0,19 \pm 0,01$ e SHAM+E: $0,18 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Observou-se redução dos valores de TBARS urinários no grupo DRC exercitado, DRC+E, em comparação ao grupo DRC sem treinamento físico moderado (DRC+E: $0,31 \pm 0,05$ vs DRC: $0,45 \pm 0,06$, $p = 0,001$).

A Tabela 3 demonstra ainda que os níveis de tióis apresentaram diferença estatística entre os grupos controle e grupos com exercício (SHAM: $15,74 \pm 6,11$; SHAM+E: $16,33 \pm 2,15$ vs DRC+E: $12,45 \pm 1,07$, $p = 0,001$). O grupo DRCa+E apresentou diminuição significativa no consumo de tióis em comparação do grupo controle.

Tabela 3. Perfil oxidativo dos grupos SHAM, SHAM+E, DRC, DRC+E. São Paulo 2021.

Grupos	N	Peróxido urinário- FOX 2 (nM/g de creatinina urinária)	Peroxidação lipídica - TBARS (nM/g de creatinina urinária)	Tióis solúveis não protéicos no tecido renal - Ellman (nM/mg de proteínas totais)
SHAM	6	$3,29 \pm 0,57$	$0,19 \pm 0,1$	$15,74 \pm 6,11$
SHAM+E	6	$2,75 \pm 0,64$	$0,18 \pm 0,02$	$16,33 \pm 2,15$
DRC	9	$11,62 \pm 1,85^{ab}$	$0,45 \pm 0,06^{a,b}$	$11,10 \pm 1,74$
DRC+E	7	$8,87 \pm 1,85^{abc}$	$0,31 \pm 0,05^{c,d}$	$12,45 \pm 1,07^{a,b}$

a $p < 0,01$ vs SHAM

b $p = 0,026$ vs SHAM+E

c $p = 0,019$ vs DRC

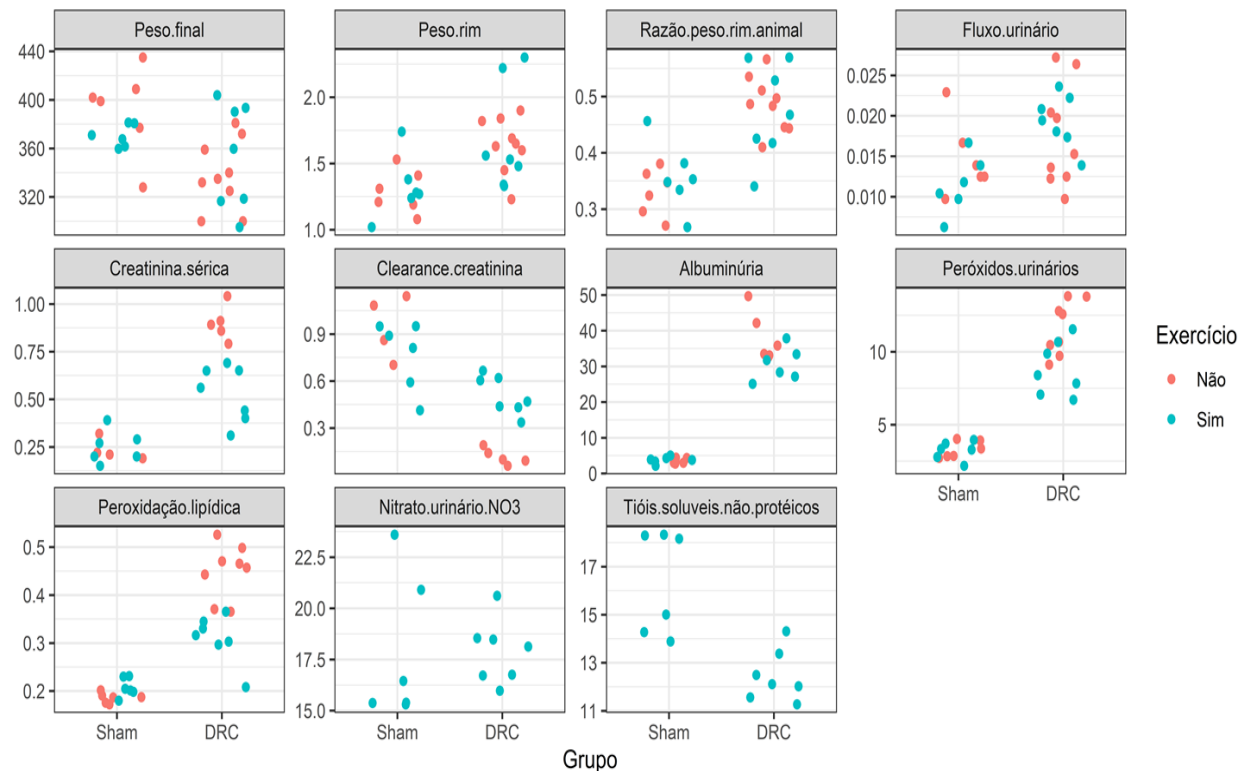
d $p = 0,001$ vs SHAM+E

Figura 1. Relação entre as variáveis contínuas e categóricas e grupos com e sem exercícios.

São

Paulo,

2021.



Na Fig. 1 observamos a evidência do impacto do exercício moderado – natação sobre indicadores importantes da DRC, como na creatinina sérica, Clearance de creatinina, Albuminúria, Peróxido urinário, Peroxidação lipídica e Tióis solúveis não proteicos. Destaca-se que os valores não alcançam os níveis normais, devido a disfunção renal já instalada, mas apresenta uma melhora desses indicadores evitando a descompensação renal ou agravo clínico, que pode comprometer a homeostasia sistêmica.

5. DISCUSSÃO

As pesquisas que envolvem os modelos experimentais são eficientes para sustentar teorias que envolvem a fisiopatologia de diversas doenças, contudo, podem não traduzir exatamente o quadro clínico, as características étnicas, de hábitos de vida ou de comorbidades humanas, porém, o modelo experimental da DRC é fundamental para compreendermos os mecanismos envolvidos neste quadro, inserindo estratégias renoprotetoras farmacológicas e não farmacológicas, como demonstrado neste estudo pelo treinamento físico moderado.

Observa-se um crescimento nas pesquisas experimentais nas últimas décadas como fonte de demonstração de doenças renais e seu desenvolvimento progressivo associado às condições clínicas ou farmacológicas.

Neste estudo, utilizou-se o modelo experimental de 5/6 de ablação renal, onde é possível observar que os néfrons remanescentes desenvolvem o mecanismo de hiperfiltração, com o objetivo de manter a função excretora renal. A progressão do modelo experimental desenvolve no animal hipertensão glomerular, proteinúria e fibrose tubulointersticial ⁽²⁷⁾.

A DRC vem ocupando lugar de destaque entre as principais causas de óbito em países de primeiro mundo. Pacientes com DRC tem uma expectativa reduzida quando comparada a população geral, devido a associação com fatores de riscos cardiovasculares. Desta forma, destaca-se que o diagnóstico precoce tem impacto positivos na progressão da doença e suas complicações ⁽²⁸⁾.

Neste estudo, os grupos com DRC apresentaram aumento da massa renal e elevação do fluxo urinário, possivelmente associados ao mecanismo compensador de hiperfiltração apresentado no início da instalação da DRC induzida pela técnica de ablação renal de 5/6 ⁽²⁷⁾. Evidenciou-se ainda aumento da creatinina sérica, sendo este um biomarcador de alteração da função renal ⁽²⁹⁾, confirmando o sucesso do modelo experimental reproduzido. Entretanto, no grupo tratado, que recebeu o pré-condicionamento físico, por meio do treinamento físico moderado em meio aquático, foi atenuado o aumento da creatinina sérica em comparação ao grupo DRC, demonstrando o efeito renoprotetor do treinamento.

Com o intuito de avaliar o efeito do condicionamento físico na DRC, os animais foram submetidos ao treinamento físico de intensidade moderada por 27 dias. O grupo DRC+E apresentou melhora significativa na estimativa de TFG realizada pelo clearance de creatinina e na hemodinâmica renal na comparação com os grupos DRC sedentários.

O termo albuminúria refere-se à presença da proteína albumina na urina e é um marcador para o estadiamento de DRC ⁽³⁰⁾ e um forte preditor de progressão da doença ⁽³¹⁾. Neste estudo, os grupos DRC apresentaram aumento da Albuminúria.

Quanto aos marcadores de oxidação renal, sabe-se que o peróxido de hidrogênio está presente em todos os fluidos corporais, especialmente na urina. A mensuração dos níveis de peróxidos urinários é considerada como biomarcador da geração de H₂O₂ e preditor da extensão do estresse oxidativo em modelos experimentais *in vivo* ⁽³²⁾. Neste estudo, a excreção de peróxidos foi significativamente superior nos grupos com DRC em comparação com os grupos controle, entretanto o grupo DRC+E apresentou diminuição importante na excreção de peróxidos quando comparado ao grupo DRC que não realizou treinamento físico.

A peroxidação lipídica possui alguns produtos em sua cascata, sendo o principal produto o MDA, que pode ser detectado por meio da dosagem de TBARs urinário, na qual o ácido tiobarbitúrico reage com diversas substâncias, entre elas o MDA ⁽³³⁾. Os grupos com DRC apresentaram valores aumentados de TBARs urinários em comparação com os grupos controle. O grupo DRC+E demonstrou redução da excreção de TBARs em comparação com o grupo DRC sem treinamento físico.

A concentração sanguínea de ácido láctico tem sido frequentemente utilizada como indicador de produção de energia durante o treinamento físico em atletas, assim como pode demonstrar a intensidade do treinamento físico ⁽³⁴⁾.

O treinamento físico altera o conteúdo e a atividade de enzimas glicolíticas e oxidativas nos músculos envolvidos, enzimas estas que regulam o estado redox celular ⁽³⁵⁾. A diminuição dos danos oxidativos induzidos pela prática do treinamento físico pode ser esclarecida por três mecanismos principais, aumento da expressão e atividade de enzimas antioxidantes, diminuição de produção de oxidantes e exposição prolongada do tecido às EROs, permitindo que o órgão fique mais resistente aos efeitos dos mecanismos de estresse oxidativo ⁽³⁵⁾. Estudos demonstram que o treinamento físico de intensidade

moderada produz alterações metabólicas que podem auxiliar na redução de EROs em vários órgãos.

A diminuição da peroxidação lipídica pela redução de TBARs encontrada corrobora os resultados de outros estudos em que animais submetidos ao treinamento físico moderado apresentaram redução do estresse oxidativo ⁽³⁵⁾.

O treinamento físico aumenta o fluxo sanguíneo laminar na superfície endotelial, elevando a tensão de cisalhamento, resultando em um aumento da produção endotelial de substâncias vasodilatadoras. ⁽³⁶⁾. Após a prática do treinamento físico, os níveis de angiotensina II caem e ocorre o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o que ocasiona a redução da resistência vascular periférica ⁽³⁷⁾. Esse mecanismo de vasodilatação, causado pelo treinamento físico, pode ter contribuído para a proteção renal no grupo DRC+E, que apresentou aumento dos resultados de fluxo urinário, clearance de creatinina e redução da creatinina urinária e Albuminúria em comparação com o grupo DRC.

Estudos demonstram que o treinamento pode restaurar o balanço neuroendócrino, com melhora nas funções microvascular e endotelial ⁽³⁸⁾. O treinamento tem demonstrado benefícios no controle dos fatores de risco, como obesidade e hipertensão, que têm influência direta na progressão da doença crônica.

Em síntese, os resultados deste estudo confirmaram o desenvolvimento de DRC nos ratos submetidos ao procedimento cirúrgico de ablação renal de 5/6. Os resultados confirmaram a ação de proteção renal do treinamento físico de intensidade moderada, com significativa melhora na hemodinâmica renal.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou após a análise dos resultados que:

- O procedimento de ablação renal 5/6 provocou um aumento da massa renal, elevação da creatinina sérica, diminuição do clearance de creatinina e comprometimento na histologia renal, compatível com modelo de DRC.
- O efeito renoprotetor através do treinamento físico de intensidade moderada no grupo DRC induziu melhora na hemodinâmica renal, diminuição da creatinina sérica, da albuminúria e clearance de creatinina em comparação ao grupo DRC sem treinamento físico. Demonstrou ainda melhora no perfil oxidativo evidenciado pela diminuição significativa de excreção de peróxidos urinários, peroxidação lipídica (TABARS) e no consumo de tióis.

7. REFERÊNCIAS

1. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385:2616-2643.
2. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:479730.
3. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR et al. Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acuterenal failure and end-stage renal disease on ICU outcome. *Kidney Intl.* 2002; 62, p. 986-96. [citado 2021 aug 02]. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0085253815486351?token=DBAAF9FEB965CA13884BCB609D3AAEC6D66E00C0A7AC0F8B7733365A0BC07F100A5A971E0BF3CB16703A2A3191303E9&originRegion=us-east-1&originCreation=20210802172919>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention [Internet]; 2019 Mar 5 [citado 2021 jul 27]. Disponível em: https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-ChronicKidney-Disease-Fact-Sheet.pdf 2
5. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Pesquisa brasileira em diálise crônica 2017. *J. Bras. Nefrol* [internet]. 2019 jun [citado 2021 jul 27];41(2):208-214. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200208&lng=en. Epub 2019 mar 28. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn2018-0178.
6. Santos JCO, Mendonça MAO. Fatores predisponentes para lesão renal aguda em pacientes em estado crítico: revisão integrativa. *Rev Soc Bra Clín Méd* [Internet]. 2015 jan-mar [citado 2021 jul 27];13(1):69-74. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2015/v13n1/a4780.pdf>.

7. Costa JAC, Vieira-Neto OM, Moysés Neto M. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2003 abr-dez [citado 2021 jul 27];36(2/4):307-324. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/729>.
8. Prabhleen S, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic Kidney Disease: An inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 May [citado 2021 jul 27];5(9):1690-1695. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/5/9/1690.full.pdf?with-ds=yes>. DOI: 10.2215/CJN.00830110.
9. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2010 [citado 2021 jul 27];298(5):F1078-F1094. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200097/>. DOI: 10.1152/ajprenal.00017.2010.
10. Okusa MD, Chertow GM, Portilla D; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [citado 2021 jul 27];4(3):520-522. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/4/3/520.full.pdf?with-ds=yes>. Epub 2009 Feb 18. DOI: 10.2215/CJN.06711208.
11. Waikar SS, Winkelmayer WC. Chronic on acute renal failure: long-term implications of severe acute kidney injury. *JAMA* [Internet]. 2009 [citado 2021 jul 27];302(11):1227-1229. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/184566>. DOI: 10.1001/jama.2009.1364.
12. Polichnowski AJ. Microvascular rarefaction and hypertension in the impaired recovery and progression of kidney disease following AKI in preexisting CKD states. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2018 [citado 2021 jul 27];315(6):F1513-F1518. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256130/>. DOI: 10.1152/ajprenal.00419.2018.
13. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies.

- Drug 16 Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017 Apr 24 [citado 2021 jun 25];11:1291-1299 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479851/>. DOI: 10.2147/DDDT.S130568.
14. Seixas RJ, Giacomazzi CM, Figueiredo AEPL. Fisioterapia intradialítica na reabilitação do doente renal crônico. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2009 jul-set [citado 2021 jul 17];31(3):235-236. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002009000300012&script=sci_arttext&tlng=pt. DOI: 10.1590/S0101-28002009000300012.
15. Delmondes GMB, Oliveira DC, Santos PCP, Viana MT, Brasileiro-Santos MS, Castro CMMB et al. Efeito do treinamento físico moderado e intenso sobre os mecanismos de defesa de ratos adultos. *Motriz Rev Ed Fís (Impr)* [Internet]. 2012 out-dez [citado 2021 jul 17];18(4):699-707. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/motriz/v18n4/a08v18n4.pdf>.
16. Beck WR, Forte LDM, Gobatto CA. Efeitos do horário do dia, luminosidade ambiental e exercício físico sobre parâmetros inflamatórios e de performance de ratos nadadores. *Rev Educ Fis UEM* [Internet]. 2015 jan-mar [citado 2021 jun 02];26(1):97-106. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-30832015000100097&lng=en&nrm=iso. DOI: 10.4025/reveducfis.v26i1.23186.
17. Prada FJA, Voltarelli FA, Oliveira CAM, Gobatto CA, Macedo DV, Mello MAR. Condicionamento aeróbio e estresse oxidativo em ratos treinados por natação em intensidade equivalente ao limiar anaeróbio. *R Bras Ci e Mov* [Internet]. 2004 [citado 2021 jun 30]; 12(2):29-34. Disponível em:

- <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/553/577>. DOI: 10.18511/rbcm.v12i2.553.
18. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* [Internet]. 1985 Mar-Apr [citado 2021 jun 11];100(2):126-131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/>.
19. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol* [Internet]. 2017; 26 [citado 2021 jun 27];9(2):134-138. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329739/>. DOI: 10.4330/wjc.v9.i2.134.
20. França ML, Souza SS, Marques NSF. Benefícios da prática de exercício físico em pacientes com síndrome metabólica. *Ciência em Foco* [Internet]. 2017 [citado 2021 jun 01];1(1):30-47. Disponível em: <http://revistas.uninorteac.com.br/index.php/DeCienciaemFoco0/article/viewFile/16/11>
21. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2007 Aug [citado 2021 jul 17];39(8):1423-1434. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762377/>. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616b27.
22. Gonela JT, Santos MA, Castro V, Teixeira CRS, Damasceno MMC, Zanetti ML. Nível de atividade física e gasto calórico em atividades de lazer de pacientes com diabetes mellitus. *Rev Bras Educ Fís Esporte* [Internet]. 2016 jul-set [citado 2021 may 02];30(3):575-582. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-55092016000300575&lng=pt&tlng=pt. DOI: 10.1590/1807-55092016000300575.

23. Liu TQ, Luo WL, Tan X, Fang Y, Chen J, Zhang H, et al. A novel contrast-induced acute kidney injury model based on the 5/6 - nephrectomy rat and nephrotoxicological evaluation of iohexol and iodixanol in vivo. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014 [citado 2021 jul 03];v.2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25478060/>. DOI: 10.1155/2014/427560.
24. Owen JA, Iggo B, Scandrett FJ, Stewart CP. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine: a critical examination. *Biochem J* [Internet]. 1954 Nov [citado 2020 jun 27]; 58(3):426–437. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemj/article/58/3/426/48244/The-determination-ofcreatinine-in-plasma-or-serum>. DOI: 10.1042/bj0580426.
25. Brasil. Ministério da Ciência e Tecnologia. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução normativa nº13 de 20 setembro de 2013. Institui a diretriz da prática de eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, 26 set 2013 [citado 2021 may 01]. Seção 1:5-12. Disponível em: http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/migracao/Resolucao_Normativa_CONCEA_n_13_de_20092013.html.
26. Read SM, Northcote DH. Minimization of variation in the response to different proteins of the Coomassie blue G dye-binding assay for protein. *Anal Biochem* [Internet]. 1981 Sep 1 [citado 2021 may 01];116(1):53-64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7304986/>. DOI: 10.1016/0003-2697(81)90321-3.
27. Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. *In Vivo* [Internet]. 2017 [citado 2021 oct 17];31(1):1-22. Disponível em: <http://iv.iiarjournals.org/content/31/1/1.short>. DOI:10.21873/invivo.11019.
28. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in Developed Countries [published correction appears in *Kidney Int Rep*. 2020 May 4;5(5):758]. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec 18 [citado 2021 oct 17];5(3):263-277. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154448/>. DOI:10.1016/j.ekir.2019.12.003.

29. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI : A review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2015 Jan 7 [citado 2020 jun 16];10(1):147-155. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/10/1/147.short>. DOI: 10.2215/CJN.12191213.
30. Costa P, Ramôa A. Lesão renal em doentes com hipertensão arterial: um estudo em cuidados de saúde primários na região de Braga. Rev Port Med Geral Fam [Internet]. 2018 ago [citado 2020 jul 09];34(4):242-246. Disponível em: https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2182-51732018000400009&lng=es&nrm=iso?script=sci_abstract&pid=S2182-51732018000400009&lng=es&nrm=iso
31. Yu MY, Kim DK, Park JH, Shin SJ, Lee SH, Choi BS et al. Albuminuria during treatment with angiotensin type II receptor blocker is a predictor for GFR decline among non-diabetic hypertensive CKD patients. PLoS One [Internet]. 2018 Aug 27 [citado 2020 jul 09];13(8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148871/> DOI: 10.1371/journal.pone.0202676.
32. Banerjee D, Madhusoodanan UK, Nayak S, Jacob J. Urinary Hydrogen peroxide: a probable marker of oxidative stress in malignancy. Clin Chim Acta [Internet]. 2003 Aug [citado 2020 jun 27];334(1-2):205-209. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898103002365> DOI: 10.1016/S0009-8981(03)00236-5.
33. Lima ES, Abdalla DSP. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. Rev Bras Ciênc Farm (Impr) [Internet]. 2001 set-dez [citado 2020 jul 17];37(3):293-303. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/255635936_Peroxidacao_lipidica_mecanismos_e_avaliacao_em_amostras_biologicas
34. Silva PRS, Romano A, Yazbek JP, Battistella LR. Efeito do treinamento físico específico nas respostas cardiorrespiratórias e metabólicas em repouso e no exercício máximo em jogadores de futebol profissional. Rev Bras Med Esporte [Internet]. 1997 Dec [cited 2020 July 20] ; 3(4): 101-107. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/bK4B8SmRVgpL6Sx7GzLWWLK/?lang=pt> DOI: 10.1590/S1517-86921997000400003.

35. Tromm CB, Rosa GL, Bom K, Mariano I, Pozzi B, Tuon T et al. Efeito de diferentes frequências semanais de treinamento sobre parâmetros de estresse oxidativo. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum [Internet]. 2012 [citado 2020 Jul 14];14(1):52-60. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcdh/a/83Ff54BwsycVcMwQBjJ69Hn/?lang=pt> DOI: 10.5007/1980-0037.2012v14n1p52.
36. Martinez JE, Taieiro EF, Chies AB. Efeitos do exercício contínuo e acumulado na função endotelial na aorta de ratos. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2017 abr [citado 2020 jul 15];108 (4):315-322. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/hFQPf5LCDyqHJPjr8tvnxbk/?lang=pt> DOI: 10.5935 / abc.20170036.
37. Santos AB, Diettrich SHC, Ferreira JS, Santana HAP, Almeida JA. O papel do exercício físico no sistema renina-angiotensina: Uma breve revisão. Educação Física em Revista [Internet]. 2015 [citado 2020 jul 15];9(3):28-38. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/efr/article/view/7995>.
38. Matthew Naylor, Ramachandran SV. Preventing heart failure: the role of physical activity. Curr Opin Cardiol 2015; 30 (5): 543-50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615715/> DOI: 10.1097 / HCO.0000000000000206

Anexo 1. Folha de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Arnaldo, 455
Pacaembu – São Paulo – SP

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Certificamos que a proposta intitulada **“O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DIABETES MELLITUS”** registrada com o nº **1277/2019**, sob a responsabilidade de **Maria de Fátima Fernandes Vattimo e Sheila Marques Fernandes**, apresentada pela Escola de Enfermagem USP - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Faculdade de Medicina da USP em reunião de 27.03.19

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 18-03-2019 Término: 18-06-2021
Espécie/linhagem/raça	Rato wistar
Nº de animais	60
Peso/Idade	8 semanas
Sexo	machos
Origem	Biotério do ICB

A CEUA FMUSP solicita que ao final da pesquisa seja enviado Relatório com todas as atividades.

CEUA-FMUSP, 27 de Março de 2019

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais