

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO ESCOLA DE ENFERMAGEM

ADRIANA ALMEIDA DE SOUSA

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO MODERADO SOBRE A FUNÇÃO
RENAL EM RATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

**SÃO PAULO
2019**

ADRIANA ALMEIDA DE SOUSA

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO MODERADO SOBRE A FUNÇÃO
RENAL EM RATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Enfermagem da Universidade de São
Paulo para obtenção de aprovação no curso de
Bacharelado em Enfermagem.

Instituição: Escola de Enfermagem da USP

Área: Enfermagem médico-cirúrgica

Aluna: Adriana Almeida de Sousa

Orientadora: Maria de Fátima Fernandes Vattimo

SÃO PAULO

2019

Sousa AA. Impacto do exercício físico moderado sobre a função renal em ratos com doença renal crônica [monografia]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) consiste na diminuição do ritmo de filtração glomerular, com perda progressiva e irreversível da função renal e está associada a um aumento da mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares e falência renal. O exercício físico de modalidade aeróbica apresenta eficácia terapêutica no tratamento de diversos modelos de doenças crônicas, o que sugere que pode se configurar como uma estratégia para retardar a progressão de DRC. **Objetivo:** O presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto do exercício físico moderado sobre a função renal em ratos com doença renal crônica. **Metodologia:** Foram utilizados ratos da raça Wistar, machos e adultos, randomizados em quatro grupos: SHAM: grupo controle sedentário com simulação do procedimento cirúrgico para indução da doença renal crônica; SHAM+E: grupo controle que, após 3 dias de recuperação cirúrgica, instituiu-se o treinamento físico com 60 minutos diários de natação, 5 dias consecutivos, por 25 dias; DRC: ratos submetidos à técnica 5/6 de ablação renal e mantidos em gaiolas coletivas por 25 dias; DRC+E: ratos DRC que, após 3 dias de recuperação cirúrgica, iniciaram o treinamento físico como descrito. Ao final dos protocolos experimentais, foram avaliados parâmetros fisiológicos como peso dos animais, peso dos rins e a relação do peso do animal/peso do rim. A função renal foi avaliada por meio do fluxo urinário, creatinina sérica e *clearance* de inulina; a hemodinâmica renal foi avaliada por meio da pressão arterial média, mensuração do fluxo sanguíneo renal e cálculo da resistência vascular renal. **Resultados:** Os animais DRC não exercitados demonstraram elevação na creatinina sérica e redução do fluxo urinário acompanhado de redução de no *clearance* de inulina, com aumento na resistência vascular renal e redução do fluxo sanguíneo renal. Os animais DRC submetidos ao exercício físico demonstraram um aumento significativo do *clearance* de inulina e redução na creatinina sérica, além de uma expressiva melhora da hemodinâmica renal quando comparados com os animais sedentários. **Conclusão:** O exercício físico atenuou a redução da função renal dos animais DRC por melhora nos parâmetros de hemodinâmica renal, com elevação do fluxo sanguíneo renal e redução da resistência vascular renal.

Palavras- chave: Doença renal crônica. Exercício físico. Hemodinâmica renal.

Sousa AA. Impacte of moderate exercise on renal function in rats with chronic kidney disease. [monografia]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

SUMMARY

Introduction: The chronic kidney disease (CKD) consists of a reduction in glomerular filtration rate, with progressive and irreversible loss of renal function and it is associated with increased mortality and morbidity by cardiovascular diseases and kidney failure. The physical exercise of aerobic fashion has therapeutic action in the treatment of several chronic disease models, suggesting that it may be a strategy to slow the progress of CKD. **Objective:** The present study aims to evaluate the impact of moderate physical exercise on renal function in rats with chronic kidney disease. **Methods:** Wistar male and adult rats randomized into four groups were used: SHAM: sedentary control group with simulation of the surgical procedure to induce chronic kidney disease; SHAM + E: control group that, after 3 days of surgical recovery, was introduced to swimming physical training for 60 minutes a day, 5 consecutive days a week, for 25 days; CKD: rats submitted to 5/6 renal ablation technique and kept in collective cages for 25 days; CKD + E: CKD rats that after 3 days of surgical recovery began the described physical training. At the end of the experimental protocols, physiological parameters such as animal weight, kidney weight and animal weight / kidney weight ratio were measured. Renal function was assessed by urinary flow, serum creatinine and inulin clearance; renal hemodynamics were assessed by mean arterial blood pressure, renal blood flow measurement and renal vascular resistance calculation. **Results:** CKD animals that did not exercise showed increased serum creatinine and decreased urinary flow accompanied by reduced inulin clearance, increased renal vascular resistance and reduced renal blood flow. The CKD animals submitted to exercise demonstrated a significant increase in inulin clearance and reduction in serum creatinine, as well as a significant improvement in renal hemodynamics. **Conclusion:** Physical exercise protected renal function in CKD animals by improving renal hemodynamic levels with increased renal blood flow and reduced renal vascular resistance.

Keywords: Chronic kidney disease. Physical exercise. Renal hemodynamics.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema mundial e caracteriza-se pela diminuição do ritmo de filtração glomerular, com perda progressiva e irreversível da função renal associada ao aumento da mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares e falência renal ⁽¹⁾.

Definida clinicamente como condições compatíveis com uma taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m², resultante de uma lesão renal, por pelo menos três meses, a DRC é classificada em estadiamentos de evolução da doença relacionados principalmente a alterações na TFG ⁽²⁾.

A fisiopatologia da DRC está relacionada a uma condição inflamatória pré-existente que favorece a progressão da lesão renal. Essa condição se desenvolve a partir da lesão glomerular persistente que induz instalação de uma hipertensão glomerular e aumento da filtração glomerular resultando em proteinúria. A proteinúria está intimamente ligada à manutenção da hipertensão glomerular e ao aumento da liberação de mediadores inflamatórios que favorecem o acúmulo de células no interstício renal. Em resposta a este processo inflamatório, ocorrem alterações na membrana basal glomerular e fibrose túbulo intersticial que resultam em perda progressiva da filtração glomerular ⁽³⁾. Glomerulonefrites, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus e nefropatia hereditárias, doenças sistêmicas e nefrites intersticiais crônicas são apontadas como as principais doenças que contribuem para o desenvolvimento da DRC ⁽⁴⁾.

Os principais tratamentos para a doença renal crônica são o tratamento conservador, o qual inclui o controle adequado da pressão arterial; controle adequado da glicemia;

interrupção do tabagismo; tratamento da dislipidemia; uso de medicamentos que melhorem os sintomas relacionados à redução da função renal; tratamento da anemia; tratamento dos distúrbios ósseos e minerais associados à doença renal crônica; tratamento da acidose do sangue; tratamento do aumento do potássio no sangue e dieta adequada. Na indicação de diálise, condição em que se incluem pacientes com função renal residual abaixo de 20%, devem estar contemplados o preparo do paciente para a terapia de diálise ou transplante - a diálise peritoneal e a hemodiálise, função em grande parte exercida por enfermeiros ⁽⁵⁾, no entanto, a prevenção da doença renal e sua progressão para estágios mais graves, dependentes de substituição de função por diálise ou transplante, em nível de atenção básica e de alta complexidade é também papel do enfermeiro.

O exercício físico moderado com treinamento aeróbio induz à adaptações renais de repouso, resultando em maior filtração glomerular e maior reabsorção renal de sódio e potássio^(6, 7). A hipótese desse estudo é que o treinamento físico aeróbico pode ter impacto positivo na doença renal crônica, contribuindo para reduzir a sua progressão.

Os resultados favoráveis da prática de exercício físico moderado, reconhecido como uma terapia não farmacológica, em doenças crônicas tem demonstrado resultados relevantes e pode se confirmar como estratégia adicional no controle da progressão da doença renal crônica.

2 OBJETIVO

Avaliar a função e hemodinâmica renal de ratos com DRC submetidos ao exercício físico em intensidade moderada.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Comitê de Ética

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEUA - FMUSP), segundo protocolo nº 1073/2018 (ANEXO).

3.2 Animais

Foram utilizados ratos da raça Wistar, machos e adultos, pesando entre 250-290 g. Os animais foram mantidos com livre acesso à água e ração e permaneceram em condições térmicas com ciclos alternados de dia e noite.

3.3 Procedimentos

3.3.1 Indução da Doença Renal Crônica (DRC):

Os animais foram anestesiados com Thiopentax® (tiopental sódico: 50 mg/kg) intraperitoneal (i.p.) e submetidos à técnica cirúrgica de ablação 5/6 que consiste na realização de laparotomia, nefrectomia à direita e clampeamento cirúrgico de dois ramos da artéria renal esquerda seguido de sutura da incisão abdominal. A indução do DRC foi realizada após adaptação do animal ao meio aquático para preparo para o exercício da natação.

3.3.2 Protocolo de Treinamento Físico Moderado:

Os ratos foram adaptados ao meio líquido por 2 semanas, 5 dias por semana durante 15 min por dia, evoluindo progressivamente até 60 minutos. Após o período de adaptação, foram realizados os procedimentos para a indução do DRC e os procedimentos para os respectivos controles exercitados. Três dias após a indução, iniciou-se os exercícios físicos com treinamento aeróbio contínuo que consistiu na prática de exercício físico por natação durante 4 semanas consecutivas, 5 dias por semana, 60 minutos diários. As sessões de natação foram realizadas em tanques (100x80x60) contendo água a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ e os animais suportaram

cargas equivalente a 5% do peso corporal usada para promover maior resistência ao exercício⁽⁹⁾.

3.4 Grupos Experimentais:

Os animais foram randomizados nos seguintes grupos:

- a) SHAM (n=5):** Simulação do ato cirúrgico para o modelo de lesão renal crônica sem alteração das estruturas renais;
- b) SHAM+Exercício (SHAM+E, n=5):** animais submetidos ao procedimento SHAM que, após 3 dias de recuperação cirúrgica, foram submetidos ao treinamento físico, 60 minutos diários de natação, 5 dias consecutivos, por 25 dias;
- c) DRC (n= 5):** animais submetidos à técnica 5/6 de ablação renal que, após DRC, foram mantidos em gaiolas coletivas por 25 dias;
- d) DRC+Exercício (DRC+E, n=5):** animais submetidos ao modelo DRC que, após 3 dias de recuperação cirúrgica, foram submetidos ao treinamento físico, 60 minutos diários de natação, 5 dias consecutivos, por 25 dias.

Os protocolos experimentais tiveram duração de 4 semanas (28 dias), durante as quais, o peso corporal foi controlado semanalmente para ajuste da carga durante exercício físico. No 27º dia do protocolo experimental, os animais dos diversos grupos serão colocados em gaiolas metabólicas para mensuração do volume urinário. A amostra urinária foi utilizada para realização de estudos de função e hemodinâmica renal e estresse oxidativo.

3.5 Coleta da amostra sanguínea e determinação do peso renal:

Retirados das gaiolas metabólicas, os animais foram anestesiados com Thiopentax[®] (tiopental sódico: 50 mg/kg) i.p. e submetidos aos procedimentos necessários para estudos de

função renal pela técnica de determinação do *clearance* de inulina. Em seguida, os animais foram submetidos à laparotomia para coleta de sangue terminal, por meio da punção da aorta abdominal.

Ao final do procedimento de coleta de *clearance* de inulina, o rim esquerdo foi retirado e em seguida pesado para o cálculo da razão peso do rim e peso do animal. Por fim, foi acondicionado e armazenado em refrigerador a -80°C para estudos posteriores.

3.6 Avaliação da função renal:

A taxa de filtração glomerular foi determinada por meio da técnica de *clearance* de inulina. O animal foi anestesiado com Thiopentax[®] (tiopental sódico: 50 mg/kg) i.p. e realizou-se a cateterização da veia jugular para infusão de inulina. Uma dose inicial de 100 mg/kg peso de inulina diluída foi administrada, seguida da infusão contínua de 10 mg/kg peso durante 2 horas de experimento, em velocidade de 0,04 ml/min.. Após um período de estabilização de 30 minutos, foi iniciada a coleta de urina a cada 30 minutos por meio da cateterização da bexiga e coleta de amostra sanguínea a cada 60 minutos, para análise da concentração de inulina urinária e plasmática pelo método de Antrona. O *clearance* de inulina foi expresso em ml/min/100g⁽¹¹⁾.

3.7 Avaliação da hemodinâmica renal:

A artéria renal esquerda foi isolada e envolvida por sonda ultrassônica para mensuração do fluxo sanguíneo renal (FSR). A pressão arterial média (PAM) foi registrada por meio da cateterização da artéria carótida para avaliação da resistência vascular renal (RVR) calculada por meio da fórmula: $\text{RVR} = \text{PAM} / \text{FSR}$ ⁽¹²⁾.

4 LOCAL

Este projeto foi desenvolvido no Laboratório Experimental de Modelo Animal (LEMA), na Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP).

5 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados finais foram apresentados como média \pm desvio padrão. Os dados finais foram submetidos à análise de variância One Way ANOVA, seguida de teste comparações múltiplas de Newman-Keuls. Os valores $p < 0,05$ foram considerados significantes.

6 RESULTADOS

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

6.1 Parâmetros Fisiológicos

Conforme demonstrado na Tabela 1, o peso corporal, o peso do rim e a relação peso do rim/ peso dos animais dos diversos grupos foram avaliados no final dos protocolos experimentais.

O peso corporal dos animais dos grupos SHAM e SHAM+E não demonstrou diferença significativa. O grupo DRC apresentou redução do peso corporal quando comparado ao grupo SHAM. Os animais DRC+E não apresentaram diferença neste parâmetro quando comparados aos animais DRC.

Na avaliação do peso do rim, observou-se que os grupos DRC e DRC+E apresentaram elevação significativa no peso do rim quando comparados aos grupos SHAM e SHAM+E. O grupo DRC+E apresentou redução significativa no peso renal em relação ao grupo DRC.

No parâmetro de Peso rim/Peso animal, observou-se que os animais dos grupos DRC e DRC+E mostraram aumento significativo nesta relação quando comparados aos animais do grupo SHAM e SHAM+E. O treinamento físico aeróbico moderado promoveu redução significativa nesse parâmetro no grupo DRC+E quando comparado ao grupo DRC.

Tabela 1. Acompanhamento de peso dos grupos SHAM; SHAM+E, DRC e DRC+E. São Paulo 2019.

Grupos	n	Peso do animal (g)	Peso do rim (gramas)	Peso rim/Peso animal
SHAM	5	405± 24	1,3 ± 0,2	0,31 ± 0,03
SHAM+E	3	371 ± 10	1,2 ± 0,2	0,33 ± 0,06
DRC	5	357 ± 22 ^a	1,8 ± 0,1 ^{ab}	0,48 ± 0,06 ^{ab}
DRC+E	5	387 ± 19	1,5 ± 0,1 ^{abc}	0,39 ± 0,05 ^{abc}

^a p< 0,001 vs SHAM;

^b p< 0,001 vs SHAM+E;

^c p< 0,001 vs DRC

6.2 Função Renal

A função renal foi avaliada por meio dos parâmetros fluxo urinário, creatinina sérica e *clearance* de inulina. Nessa avaliação, os grupos SHAM e SHAM+E apresentaram valores que foram considerados como referência de normalidade.

Como demonstrado na Tabela 2, os animais DRC e DRC+E apresentaram elevação significativa no fluxo urinário em relação aos animais dos grupos SHAM e SHAM+E. O grupo DRC+E não apresentou diferença significativa em comparação ao grupo DRC nesse parâmetro.

Quanto à mensuração de creatinina sérica, observou-se aumento significativo deste parâmetro nos grupos DRC e DRC+E em relação aos grupos SHAM e SHAM+E. No entanto, constatou-se redução significativa dos valores de creatinina sérica no grupo DRC+E quando comparado ao DRC sedentário.

Adicionalmente, o *clearance* de inulina mostrou redução significativa nos grupos DRC e DRC+E em relação aos animais SHAM e SHAM+E, por outro lado, o grupo DRC+E apresentou elevação significativa do *clearance* de inulina quando comparado ao DRC.

Tabela 2. Função renal dos grupos SHAM, SHAM+E, DRC e DRC+E. São Paulo 2019.

Grupos	n	Fluxo urinário (ml/min)	Creatinina Sérica (mg/dl)	<i>Clearance</i> de inulina (ml/min)
SHAM	5	0,014 ±0,002	0,20 ±0,01	0,70 ±0,03
SHAM+E	3	0,013 ±0,002	0,21 ±0,06	0,72 ±0,06
DRC	5	0,022 ±0,004 ^{ab}	0,91 ±0,09 ^{ab}	0,26 ±0,03 ^{ab}
DRC+E	5	0,021 ±0,002 ^{ab}	0,43 ±0,06 ^{abc}	0,41 ±0,03 ^{abc}

^a p< 0,001 vs Sham;

^b p< 0,001 vs Sham+E;

^c p< 0,001 vs DRC

6.3 Hemodinâmica Renal

A avaliação da hemodinâmica renal foi realizada por meio da verificação do fluxo sanguíneo renal (FSR) e da resistência vascular renal (RVR) considerando a pressão arterial média (PAM).

Quanto à PAM, observou-se elevação significativa desse parâmetro no grupo DRC quando comparado ao grupo SHAM não treinado. Já no grupo DRC+E observou-se uma redução significativa da PAM em relação ao grupo DRC.

O FSR mostrou-se significativamente reduzido no grupo DRC comparado aos grupos SHAM e SHAM+E, enquanto que o treinamento físico aeróbico no grupo DRC+E elevou significativamente o FSR quando comparado aos animais do grupo DRC sem treinamento.

Os animais DRC e DRC+E apresentaram aumento significativo da RVR em relação aos grupos SHAM e SHAM+E, enquanto que o grupo DRC+E apresentou uma redução significativa da RVR quando comparado ao grupo DRC não treinado.

Tabela 3. Hemodinâmica renal dos grupos SHAM, SHAM+E, DRC e DRC+E. São Paulo 2019.

Grupos	N	PAM (mmHg)	FSR (ml/min)	RVR (mmHg/ml/min)
SHAM	5	99,00 ± 11,33	9,28 ± 1,73	11,15 ± 1,62
SHAM+E	3	96,25 ± 6,55	8,30 ± 0,14	11,44 ± 0,53
DRC	5	144,40 ± 7,89 ^{ab}	5,50 ± 0,20 ^{ab}	22,57 ± 2,30 ^{ab}
DRC+E	5	99,67 ± 11,66 ^c	7,98 ± 1,41 ^c	17,01 ± 0,48 ^{abc}

^a p< 0,001 vs Sham;

^b p< 0,001 vs Sham+E;

^c p< 0,001 vs DRC.

7. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam a reprodução do modelo experimental de DRC com comprometimento da função e da hemodinâmica renal, tendo sido observada resposta favorável ao treinamento físico de intensidade moderada sobre a função renal de animais com doença renal crônica.

A nefrectomia unilateral no modelo de indução de DRC é responsável pelo aumento do peso renal, conforme observado neste estudo. Em estudo experimental de ablação de massa renal, estudos de análise morfológica demonstraram a presença de hipertrofia renal compensatória proporcional ao volume renal remanescente em animais nefrectomizados ⁽¹⁷⁾. Neste estudo, identificou-se que o animal renal crônico exercitado apresentou redução do peso do rim quando comparado ao DRC não exercitado sugerindo que o exercício físico tem impacto positivo na hipertrofia renal, esses achados corroboram os resultados de outro estudo que já demonstrou diminuição na fibrose renal em animais com DRC em animais com doença renal crônica submetidos ao exercício físico e suplementação. ⁽¹⁸⁾.

A redução da quantidade de néfrons pela nefrectomia 5/6 no modelo experimental de DRC inicialmente resulta em um quadro de lesão renal aguda com hiperfiltração como um mecanismo adaptativo, conforme observado pelo aumento do fluxo urinário nos animais submetidos à DRC. Esse estudo confirmou esses dados nos animais renais crônicos sedentários, tanto aqueles submetidos aos ao treinamento físico e quanto os sedentários. A manutenção desse mecanismo compensatório de hiperfiltração resulta em deterioração progressiva da função renal com hipertensão glomerular ⁽¹⁹⁾.

A deterioração da função renal após instalação do quadro de DRC induz declínio da taxa de filtração glomerular, conforme demonstrado no presente estudo por aumento na creatinina plasmática e diminuição no *clearance* de inulina nos animais submetidos ao modelo de DRC. Os resultados apresentados sugerem que o exercício físico moderado protegeu significativamente a função renal visto pela diminuição dos níveis de creatinina sérica e aumento do *clearance* de inulina, com resposta positiva sobre a hemodinâmica renal.

A hipertensão glomerular no DRC provoca alterações na hemodinâmica renal com aumento da RVR e consequente diminuição do FSR ⁽²⁰⁾. No presente estudo, foi observada a

redução do FSR e da RVR no modelo DRC experimental, sendo que, após o treinamento físico, observou-se recuperação desses parâmetros hemodinâmicos. Estudos envolvendo o exercício físico como terapia não farmacológica no tratamento de diversas doenças crônicas. No rim, o exercício físico demonstrou impacto positivo na taxa de filtração glomerular (TGF), bem como demonstrou resultados favoráveis na redução de complicações como hipertensão e Diabetes ⁽¹⁷⁾.

Estudos apontam que o exercício físico pode melhorar a função renal de pacientes DRC podendo ser considerado uma modalidade terapêutica por influenciar consideravelmente nos níveis pressóricos da pressão arterial. Vários fatores relacionados a hipertensão arterial podem contribuir desfavoravelmente para o desenvolvimento da fisiopatologia no DRC, dentre eles podemos mencionar a retenção de sódio e água, a hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona, o uso de eritropoietina recombinante e o hiperparatireoidismo secundário. Além disso a prática do exercício físico está relacionada ao aumento do débito cardíaco que, por sua vez, colabora para redução da frequência cardíaca e normalização dos níveis pressóricos.

Sumariamente podemos concluir que, de acordo com os resultados do estudo, o treinamento físico moderado pode ser uma alternativa viável, de baixo ou nenhum custo financeiro e de excelente acessibilidade, para contribuir com a proteção da função renal residual em pacientes portadores de DRC, por restauração do equilíbrio nos parâmetros hemodinâmicos renais. ⁽¹⁸⁾

8 DIFICULDADES ENCONTRADAS

A execução dos protocolos propostos neste projeto foi um desafio, apesar de todas as técnicas serem padronizadas no laboratório. Elas requerem prática e dedicação para desenvolver as habilidades necessárias para indução da nefropatia e realização de experimentos. A principal dificuldade encontrada até o presente momento foi o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos para a técnica de inulina. Tais dificuldades foram superadas no decorrer do projeto.

9 CONCLUSÃO

O exercício físico protegeu a função renal dos animais DRC, com melhora nos parâmetros de hemodinâmica renal, com elevação do fluxo sanguíneo renal e redução da resistência vascular renal.

REFERÊNCIAS

1. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, Rossing P, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380:1649-61.
2. (Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011; 33(1):93-108. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150).
3. Viana HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACS. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J Bras Nefrol* 2011; 33(3): 351-364.
4. Castela AM, Górriz JL, Bover J, de la Morena JS, Cebollada J, Escalada J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014; 34(2):243-62.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>
6. Ribeiro A. Adaptações Renais Induzidas pelo treinamento aeróbio em ratos normais em repouso e sob efeito do exercício. Minas Gerais: Curso de PósGraduação em Ciências Biológicas – Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2009. Disponível em: <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp112938.pdf>.
7. Nascimento LCA; Coutinho EBS; Silva KNG: Efetividade do exercício físico na insuficiência renal crônica. *Fisioter. mov.* 2012, 25(1):231-39.
8. Liu T, Luo W, 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. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Volume 2014; Article ID 427560: 1-14.
9. Gomes RJ, Leme JACA, Mello MAR, Luciano E, Caetano FH. Efeitos do treinamento de natação em aspectos metabólicos e morfológicos de ratos diabéticos. *Motriz*. 2008; 14:320-8.

10. Brasil. Resolução normativa nº 13 de 20 setembro de 2013. Institui a diretriz da prática de eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. Diário Oficial da União, Brasília, 26 set 2013. Seção 1.
11. Whiter P., Samson F. E. Determination of inulin in plasm and urine by use of antrone. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1954; 43(3):45–48.
12. Luchi WM, Shimizu MH, Canale D, Gois PH, de Bragança AC, Volpini RA, Girardi AC, Seguro AC. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for contrast-induced nephropathy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309(3):R215-22.
13. Seifi B, Sajedizadeh A, Kadkhodae M & Ranjbaran M. Long-term exercise restores hydrogen sulfide in the kidney and contributes to exercise benefits in 5/6 nephrectomized rats. 09 Mar 2018.
14. Tucker SP, Scanlan TA, Dalbo JV. High Intensity Interval Training Favourably Affects
15. Angiotensinogen mRNA Expression and Markers of Cardiorenal Health in a Rat Model of Early-Stage Chronic Kidney Disease. 29 jan 2015
16. Martínez R, Kapravelou G, Chaves LC, Cáceres E. Aerobic interval exercise improves renal functionality and affects mineral metabolism in obese Zucker rats.
17. Kujal P, Vernerová Z. 5/6 nephrectomy as an experimental model of chronic renal failure and adaptation to reduced nephron number. *Cesk Fysiol* 2008; 57(4):104-9.
18. Souza MK, Moraes MR, Rosa TS, Passos CS, Neves RVP, Haro AS, Cenedeze MA, Arias SCA, Fujihara CK, Teixeira SA, Muscara MN, Câmara NOS, Filho APES. l-Arginine supplementation blunts resistance exercise improvement in rats with chronic kidney disease. *Life Sci*. 2019;28:116604.
19. Kujal P, Vernerová Z. 5/6 nephrectomy as an experimental model of chronic renal failure and adaptation to reduced nephron number. *Cesk Fysiol* 2008; 57(4):104-9.

ANEXO



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 **“IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO MODERADO SOBRE A FUNÇÃO RENAL EM RATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA”**, registrada com o nº 1073/2018, sob a responsabilidade de **Maria de Fátima Fernandes Vattimo e Adriana Almeida de Sousa**, apresentada pela Escola de Enfermagem da 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 13.06.18

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 02-07-2018 Término: 02-08-2019
Espécie/linhagem/raça	Rato Wistar
Nº de animais	28
Peso/Idade	250-300g
Sexo	macho
Origem	Biotério ICB

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

CEUA-FMUSP, 13 de Junho de 2018

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