



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JEFFERSON BELARMINO NUNES BARBOSA

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NO
ANTEBRAÇO DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-
CONFEÇÃO DE FÍSTULA ARTERIOVENOSA

RECIFE

2017

JEFFERSON BELARMINO NUNES BARBOSA

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NO
ANTEBRAÇO DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-
CONFECCÃO DE FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do grau de mestre.

Linha de Pesquisa: Etiopatogenia, diagnóstico e tratamento de doenças

Orientadora: Prof^a Dr^a Patrícia Érika de Melo Marinho

Mestrando: Jefferson Belarmino Nunes Barbosa

RECIFE

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

B238e Barbosa, Jefferson Belarmino Nunes.
 Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo no antebraço do
 paciente com doença renal crônica pré-confecção de fistula arteriovenosa
 / Jefferson Belarmino Nunes Barbosa .-- 2017.
 166 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

 Orientadora: Patrícia Érika de Melo Marinho.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
 CCS, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2017.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Insuficiência renal crônica. 2. Fistula arteriovenosa. 3. Endotélio
 vascular. 4. Exercícios isométricos I. Marinho, Patrícia Érika de Melo
 (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-178)

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COM RESTRIÇÃO DE FLUXO NO
ANTEBRAÇO DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-
CONFEÇÃO DE FÍSTULA ARTERIOVENOSA

JEFFERSON BELARMINO NUNES BARBOSA

APROVADA EM: 25/05/2017

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Patrícia Érika de Melo Marinho

COMISSÃO EXAMINADORA

PROF. DRA. LUCILA MARIA VALENTE (EXAMINADOR INTERNO)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE

PROF. DRA. JACQUELINE DE MELO BARCELAR (EXAMINADOR EXTERNO)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE

PROF. DR. JEYMESSON RAPHAEL CARDOSO VIEIRA (EXAMINADOR INTERNO)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE

Visto e permitido à impressão

Coordenador do PPGCCS /UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITORA

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues Carvalho Neto

DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA

Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Bruno Severo Gomes

Prof^a. Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof. Emília Chagas Costa

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof^a. Lucila Maria Valente

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof. Marcelo Renato Guerino

Prof. Marcelo Tavares Viana

Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof^a. Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus.

À Prof^a. Dr^a. Patrícia Érika de Melo Marinho, orientadora desta dissertação, por todo empenho, sabedoria, compreensão e exigência. Por passar um pouco de seu conhecimento, apoiar quando foi preciso e exigir quando necessário. E por ser, acima de tudo, um exemplo de dedicação à docência.

A minha mãe, Maria Cristina Nunes, ao meu irmão, Gibson Belarmino e a minha hoje noiva, Priscilla Souto, por todo incentivo e palavras de conforto quando mais precisei.

Ao coordenador do Programa de Pós-Graduação do mestrado em Ciências da Saúde, Prof. Dr. Emanuel Sarinho, pela competência administrativa e por seus conselhos durante todo curso e na disciplina ministrada.

Ao Hospital das Clínicas da UFPE que foi campo de coleta, em especial à equipe do ambulatório de Nefrologia, como as enfermeiras Melissa Moura e Verônica Pessoa, as técnicas de enfermagem Cristiane Silva, Ivonete Monteiro e M^a Jaidete Santos e o auxiliar administrativo Carlos Silva sempre solícitos e me ajudando quando precisei.

A profa. Dra. Lucila Maria Valente, chefe da Nefrologia, pela ajuda técnica e científica em todo o projeto e durante a coleta de dados.

À chefe do ambulatório de Fisioterapia do Hospital das clínicas, Dra. Miriam Leite, por disponibilizar o espaço físico e equipamentos para a realização das atividades durante a pesquisa.

Aos acadêmicos do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Celso Gomes, M^a Eduarda Ribeiro, Emanuely Silva, Isabella Silva e Bruna Francisco; aos mestrandos Tuíra Maia, Lívia Rocha e Ana Irene de Medeiros e doutorandos do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar Helen Fuzari, Taciano Rocha e Mikhail Cerqueira, e as residentes do Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Hospital das Clínicas Elaine Moura, Priscilla Alves e Shirley Bezerra que participaram do estudo, pela contribuição na avaliação e acompanhamento dos pacientes e discussões profícuas para o refinamento desse estudo.

A Profa. Dra. Arméle Dornelas de Andrade, coordenadora do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da UFPE, pela infraestrutura e equipamentos cedidos para a realização desta pesquisa.

Aos Professores participantes da banca de pré-qualificação e qualificação, Dr. Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti, Dr^a. Jacqueline de Melo Barcelar e a Prof^a. Dr^a. Lucila Maria Valente pelos apontamentos pertinentes, contribuições e disponibilidade em estar presente em nesta banca, contribuindo com meu crescimento acadêmico.

À Profa. Dra. Celia Maria Machado Barbosa de Castro, Gerente de Ensino e Pesquisa e extensão do Hospital das Clínicas por liberar a realização deste projeto no referido hospital.

A todos os participantes desta pesquisa, que me ajudaram de forma direta ou indireta, minha imensa gratidão, disponibilizando um pouco do tempo e compartilhando conhecimentos, sou eternamente grato à todos.

Aos pacientes acompanhados no projeto, nas triagens, avaliações e no processo de treinamento para melhora de sua condição de saúde.

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) por disponibilizar a bolsa de estudos viabilizando o desenvolvimento.

Aos professores do programa de Pós-Graduação do CCS, colegas de turma e funcionárias da secretaria do programa, por todos os ensinamentos, orientações, palavras de incentivo e suportes prestados.

“Acreditaste em mim mais do que eu mesmo, e agora a minha vitória eu dedico a você que agora lê esta mensagem.”

Augusto Branco

RESUMO

Na realização do exercício no antebraço as arteríolas dilatam-se por liberação de óxido nítrico (ON), aumentando o diâmetro e fluxo sanguíneo. O treinamento associado a restrição do fluxo sanguíneo (RFS) possibilita a realização de exercícios com baixa intensidade, favorecendo sua aplicação a pacientes intolerantes a elevadas cargas, como os doentes renais crônicos. Este trabalho será apresentado em dois artigos, sendo uma revisão e um artigo original. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos, força muscular e circunferência do antebraço em pacientes com DRC anterior a confecção de FAV através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado. A pesquisa foi aprovada no comitê de ética em pesquisa da UFPE (CAAE 50810715.3.0000.5208) e cadastrada no *Clinical Trials* (NCT02619968). Foram recrutados pacientes do ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE. A intervenção foi realizada durante 8 semanas, 5 dias da semana (2 em ambulatório e 3 em casa), divididos em 2 grupos: Grupo exercício restrição (GER) onde realizaram exercícios isométricos e isotônicos concêntricos para os músculos do antebraço associado a 50% de RFS em ambulatório e, em domicílio foram realizados exercícios isométricos sem a aplicação da RFS; o segundo, o grupo exercício (GE), realizaram os mesmos exercícios do GER, mas sem a aplicação da RFS. Foram avaliados o diâmetro e distensibilidade da veia cefálica, diâmetro e fluxo da artéria radial, força de preensão manual, circunferência do antebraço no pré e pós-treinamento. Participaram do estudo 26 pacientes (12 no grupo GER e 14 no grupo GE) com 4 perdas de seguimento. Os resultados mostraram aumento do diâmetro nos segmentos 2 e 10 cm da veia cefálica ($p = 0,008$, $0,001$ respectivamente) para o grupo GE; no diâmetro da artéria radial nos segmentos 2, 10 e 20 cm ($p = 0,005$, $p=0,021$, $p=0,018$ respectivamente) no grupo GER e nos segmentos 10 e 20 cm ($p = 0,017$, $p=0,026$) para GE; na força de preensão manual no grupo GE (pré = 24,93; pós = 27,29; $p = 0,003$). Não houve diferença na comparação inter grupo em todas as variáveis. Concluímos que as duas modalidades de treinamento aumentaram o diâmetro da veia para o grupo GE e da artéria para o grupo GER. O grupo GE aumentou a força de preensão manual após o treinamento.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica. Fístula arteriovenosa. Exercícios isométricos. Endotélio vascular.

ABSTRACT

In performing the exercise on the forearm the arterioles dilate by release of nitric oxide (ON), increasing the diameter and blood flow. The training associated with restriction of blood flow (RBF) allows the accomplishment of exercises with low intensity, favoring its application to patients intolerant to high loads, such as chronic kidney patients. This paper will be presented in two articles, being a review and an original article. The aim of this study was to analyze the efficacy of exercise with restriction of blood flow on vessel diameter and flow, muscle strength and forearm circumference in patients with CKD prior to making AVF through a randomized, double-blind clinical trial, Controlled. The research was approved in the research ethics committee of UFPE (CAAE 50810715.3.0000.5208) and registered in Clinical Trials (NCT02619968). Patients were recruited from the Nephrology ambulatory of the Hospital das Clínicas of UFPE. The intervention was performed during 8 weeks, 5 days of the week (2 ambulatory and 3 at home), divided into 2 groups: Group exercise restriction (GER) where they performed concentric isometric and isotonic exercises for the muscles of the forearm associated with 50% Of RBF at ambulatory and, at home, isometric exercises were performed without the application of RBF; The second, the exercise group (GE), performed the same exercises of GER, but without the application of RBF. The diameter and distensibility of the cephalic vein, radial artery diameter and flow, hand grip strength, forearm circumference in the pre and post-training were evaluated. Twenty-six patients (12 in the GER group and 14 in the GE group) with 4 follow-up were enrolled in the study. The results showed increased diameter in segments 2 and 10 cm of the cephalic vein ($p = 0,008$, $0,001$ respectively) for the GE group; ($P = 0,017$, $p = 0,018$, $p = 0,018$, respectively) in the GER group and in the segments 10 and 20 cm ($p = 0,017$, $p = 0,026$) for GE; In manual gripping force in the GE group (pre = 24,93, post = 27,29, $p = 0,003$). There was no difference in intergroup comparison across all variables. We conclude that the two training modalities increased the diameter of the vein for the GE group and the artery for the GER group. The GE group increased manual grip strength after training.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Arteriovenous Fistula. Restriction of blood flow. Vascular endothelium.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fístula arteriovenosa do tipo radiocefálica	26
Figura 2 - Localização da posição da fita perimétrica	46
Figura 3 - Posição do paciente para avaliação ultrassonográfica do antebraço	47
Figura 4 - Artéria radial quanto à localização anatômica, diâmetro, profundidade e posicionamento do transdutor para digitalização	48
Figura 5 - Imagem ultrassonográfica do diâmetro da artéria radial a nível do punho no plano transversal	49
Figura 6 - Fluxo da artéria radial normal	50
Figura 7 - Veia cefálica quanto a localização anatômica, diâmetro (sem e com aplicação de torniquete), profundidade e posicionamento do transdutor para digitalização	51
Figura 8 - Imagem ultrassonográfica do diâmetro da artéria radial a nível do punho no plano transversal	52
Figura 9 A - Orientações de posicionamento ao paciente e avaliador	52
Figura 9 B - Avaliação da artéria radial	53
Figura 9 C - Avaliação da veia cefálica	53
Figura 10 - Posicionamento para avaliação da força de preensão manual	54
Figura 11 - Posicionamento para realizar o exercício com bola de tênis	56

Figura 12 - Posicionamento para realizar o exercício com halter	57
Figura 13 – Postura para execução do exercício com handgrip	57
Figura 14 - Interface do programa Free Tabata Timer	58
Figura 15 - Fluxograma do ensaio clínico	60
Quadro 1 – Atribuições dos integrantes do projeto	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição bidimensional das variáveis qualitativas dos pacientes por grupo	61
Tabela 2 - Características laboratoriais iniciais dos pacientes com DRC por grupos	62
Tabela 3 - Características da avaliação física e ultrassonográfica nos grupos GER e GE	65
Tabela 4 - Comparação inter e intra grupos GER e GE quanto a avaliação ultrassonográfica, dinamometria e perimetria, após o treinamento	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 RM	1 repetição máxima
Ca ⁺	Cálcio
cGMP	Guanosina 3,5-monofosfato cíclico
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cm	Centímetro
cm/s	Centímetro por segundo
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Cr	Creatinina
CVC	Cateter venoso central
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
DP	Diálise peritoneal
DRC	Crônica Renal Doença
DRCT	DRC terminal
eNOS	Síntese de óxido nítrico endotelial
EUA	Estados Unidos da América
FAV	Fístula arteriovenosa
FoxO	Fator de transcrição Cabeça forquilha
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GE	Grupo exercício
GER	Grupo exercício restrição
GTP	Guanosina trifosfato
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina

HC	Hospital das Clínicas
HD	Hemodiálise
HNI	Hiperplasia neointima
Ht	Hematócrito
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
IFN- γ	Interferon
IOS	iPhone operating system
K ⁺	Potássio
Kgf	Quilograma força
kHz	Kilo Hertz
LACAP	Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
m	Metros
MAFbx	Atrofia muscular Fbox
MCP-1	Monócito quimiotático proteína-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
mg/dL	Miligrama por decilitro
MHz	Mega Hertz
ml/min	Mililitro por minuto
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
MMP-2	Metaloproteinases 2
MMP-9	Metaloproteinases 9
Mmss	Membros superiores
Modo-B	Modo bidimensional
MuRF	Músculo RING finger-1

η	Viscosidade
Na^+	Sódio
O_2	Oxigênio
ON	Óxido nítrico
ONOO^-	Peroxinitrito
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminógeno-1
p-Akt	Proteína Akt
PAS	Pressão arterial sistólica
PKG	Proteína quinase G
Po_4	Fósforo
PSV	Velocidade de pico sistólico
PTFE	Politetrafluoretileno
Q	Fluxo sanguíneo
r	Raio do vaso
RFS	Restrição do fluxo sanguíneo
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
sGC	Guanilato ciclase solúvel
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUP	Sistema Proteolítico Ubiquitina-proteossoma
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
$\text{TNF-}\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TRS	Terapia renal substitutiva
TX	Transplante renal

Ur	Ureia
US	Ultrassonografia
V CEF 2	Veia cefálica 2 cm
VM	Velocidade média
Vmean	Velocidade média
VPS	Velocidade pico sistólico
ΔP	Produto do gradiente de pressão

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	21
2	INTRODUÇÃO	22
3	REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1	Acessos vasculares na Doença Renal Crônica	24
3.2	Fístula arteriovenosa (FAV)	26
3.3	Fisiologia da Fístula arteriovenosa	29
3.4	Alterações musculoesqueléticas no DRC	34
3.5	Efeito do exercício físico sobre o vaso sanguíneo	35
3.6	Exercícios associados à oclusão parcial do vaso sanguíneo	36
4	JUSTIFICATIVA	39
5	HIPÓTESE	40
6	OBJETIVOS	41
6.1	Geral	41
6.2	Específicos	41
7	MATERIAL E MÉTODOS	42
7.1	Local do estudo	42
7.2	Período de realização do estudo	42
7.3	Delineamento do estudo	42
7.4	População do estudo	43
7.4.1	Inclusão	43
7.4.2	Exclusão	43
7.5	Amostra	44
7.5.1	Técnica de randomização	44
7.5.2	Alocação e Definição do mascaramento	44
7.5.3	Tamanho da amostra	44
7.6	Categorização das variáveis	44
7.6.1	Variáveis dependentes	44
7.6.2	Variáveis de Controle	45
7.6.3	Desfecho primário	46
7.6.4	Desfechos secundários	46
7.7	Métodos e procedimentos	47

7.7.1	Anamnese	47
7.7.2	Exame físico	47
7.7.3	Protocolo de Intervenção	56
7.7.4	Perda de seguimento	60
7.7.5	Conclusão do programa	61
8	ANÁLISE DOS DADOS	62
9	RESULTADOS	63
10	DISCUSSÃO	71
11	CONCLUSÃO	78
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICES	89
	APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL	89
	APÊNDICE 2 – ARTIGO DE REVISÃO	121
	APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	135
	APÊNDICE 4 – QUESTIONÁRIO CLÍNICO	138
	APÊNDICE 5 – FOLHETO EXPLICATIVO	140
	APÊNDICE 6 – FICHA DE CONTROLE	141
	APÊNDICE 7 – FICHAS DE TREINAMENTO (Controle e experimental)	142
	APÊNDICE 8 – DECLARAÇÃO DE COMPARECIMENTO	143
	APÊNDICE 9 – DECLARAÇÃO DE ORÇAMENTO	144
	APÊNDICE 10 – CRONOGRAMA	145
	ANEXOS	146
	ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	146
	ANEXO B - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL	147
	ANEXO C - NORMAS DA REVISTA THE INTERNATIONAL JOURNAL OF THERAPY AND REHABILITATION	148
	ANEXO D – EMAIL DE CONFIRMAÇÃO DE APROVAÇÃO AO ARTIGO DE REVISÃO	153
	ANEXO E - NORMAS DA THE JOURNAL OF VASCULAR ACCESS	154

1 APRESENTAÇÃO

Esta pesquisa foi desenvolvida pelo Programa de Pós-graduação *Strictu Senso*, nível mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Faz parte dos trabalhos que estão sendo desenvolvidos no grupo de pesquisa “Avaliação e Intervenção Fisioterapêutica em Doença Renal Crônica”, sob a responsabilidade de Prof^a. Dr^a. Patrícia Érika de Melo Marinho e tem como objetivos avaliar a condição física, funcional e qualidade de vida desses pacientes, assim como desenvolver protocolos de tratamento fisioterapêutico.

O estudo foi caracterizado e registrado como Ensaio Clínico Randomizado e dele foram elaborados 1 artigo original e 1 revisão sistemática, a saber:

ARTIGO ORIGINAL 1 - Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na doença renal crônica: ensaio clínico randomizado (ver APÊNDICE 1).

- Revista a ser submetido: **The Journal of Vascular Access**
- Área de Concentração: **Medicina 1**
- *Qualis* da revista: **B2**
- Fator de Impacto: **1.535**

REVISÃO: Protocolo de treinamento para aumento de diâmetro dos vasos do antebraço antes da confecção da fístula arteriovenosa para pacientes com doença renal crônica (ver APÊNDICE 2).

- Revista a que foi submetida e aceito para publicação: **The International Journal of Therapy and Rehabilitation**

A dissertação foi elaborada de acordo com as normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Senso* em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, e os artigos redigidos conforme as normas das revistas aos quais os mesmos serão submetidos.

2 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) tem se tornado um problema de saúde pública em todo mundo, responsáveis por cerca de 63% das mortes, comprometendo o sistema de saúde mundial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Entre as DCNT, a doença renal crônica (DRC) vem recebendo destaque devido ao crescimento de sua prevalência nos últimos (PEREIRA, 2016). Caracteriza-se como uma doença crônica degenerativa e cardiovascular, tendo como fatores de risco, a hipertensão, o diabetes, o envelhecimento e o consumo excessivo de álcool (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Com a progressão da DRC a perda continua e muitas vezes irreversível da função renal leva os pacientes a fase terminal da doença (DRCT). Nesta fase, os pacientes necessitam realizar a terapia renal substitutiva (TRS), a qual compreende o transplante renal (TX) e dois tipos de diálise, a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP) (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A HD é o tipo de diálise mais realizada, pois pode ser aplicada em um menor período de tempo, em uma maior quantidade de pacientes no mesmo momento, em caráter de urgência ou planejada e não necessita obrigatoriamente de material externo para a remoção do excesso de líquido e toxinas do corpo (RIELLA, 2010).

Para a realização da HD é necessário a confecção prévia de um acesso vascular, sendo este resistente e acessível, permitindo a punção numa frequência de três vezes por semana. O acesso venoso pode ser realizado através de fístula arteriovenosa (FAV), de cateter venoso central (CVC) e de prótese ou enxerto arteriovenoso, sendo a FAV considerada padrão ouro (GRUSS VERGARA et al, 2006).

De acordo com as diretrizes clínicas estabelecidas pela *National Kidney Foundation*, a confecção da FAV deve ser realizada antes do paciente desenvolver a DRC terminal, possibilitando a sua maturação antes do início da diálise (SOLID; CARLIN, 2012).

Os custos relacionados à confecção dos acessos são elevados, principalmente quando ocorre a substituição de um acesso por outro devido à falha do inicial (FELDMAN et al, 1996). Dados oficiais sobre os custos no Brasil não foram encontrados, porém nos Estados Unidos os gastos anuais totais no primeiro ano para pacientes que iniciaram a HD com fístula são mais baixos (US \$ 68,002) em comparação com enxertos (US \$ 75,611) e

cateteres (US \$ 86,927) (EGGERS, P.; MILAM, R, 2001). Embora ocorra redução no segundo ano, os custos com cateter permanecem mais elevados (US \$ 57.178) comparados com US \$ 54.555 do enxerto e US \$ 46.689 da FAV (KDQOI, 2006).

Embora a FAV tenha uma baixa taxa de complicações e maior longevidade de uso quando funcionais, nos primeiros meses a taxa de falha ocorre em 23% com patência de 60% no primeiro ano, reduzindo para 51% no segundo ano (DEMBER et al, 2008; AL-JAISHI, 2014; MCGROGAN, 2014).

Os acessos vasculares são causa de hospitalização e óbito, devido a isto cuidados são necessários a fim de manter sua funcionalidade, prevenir infecções e a insuficiência precoce. Os pacientes em estágio terminal da DRC devem ser orientados a confeccionar a FAV 6 meses antes do início da HD, não realizar puncionamento nas veias do membro a ser confeccionado, ter precaução quanto a utilização de alguns medicamentos, realizar exame físico prévio, além da ultrassonografia por Doppler de veias e artérias nos membros superiores. Além destes, à realização do exercício isométrico no antebraço no pré e no pós-cirúrgico pode garantir uma melhor qualidade do vaso, além de permitir um maior período de atividade da FAV (KDQOI, 2006).

A não realização das precauções, bem como os exercícios para aumentar o diâmetro dos vasos antes da confecção da FAV quando estes não apresentam tamanho ideal, pode ocasionar dilatação insuficiente em resposta ao incremento de fluxo sanguíneo local após a confecção da FAV (UY et al, 2013). Com isto a FAV pode vir a funcionar de forma insuficiente, com fluxos reduzidos, propiciando menor período de sua utilização (CHEMLA et al, 2016).

Para proporcionar melhor tolerabilidade ao treinamento físico antes da confecção da FAV no paciente DRC, a aplicação concomitante da restrição do fluxo sanguíneo (RFS) é uma proposta terapêutica a ser considerada para esta população, por possibilitar a utilização de menores cargas em comparação ao treinamento convencional (LOENNEKE et al, 2015).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Acessos vasculares na Doença Renal Crônica

Com a difusão da HD a partir da década de 60, um dos maiores problemas e causas de falha era a carência de acessos vasculares de qualidade (RIELLA, 2010). Após a introdução da FAV, do enxerto arteriovenoso e do cateter venoso central (CVC's) foi ampliado o processo de escolha do acesso, selecionando o mais apropriado de acordo com a condição clínica de cada paciente (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

A realização de TRS requer o acesso vascular prévio, observando o estágio da DRC em que o paciente se encontra. A partir do estágio 4, deve ser planejado o tipo do acesso, para que o acesso seja confeccionado quando a taxa de filtração glomerular (TFG) atingir níveis abaixo de 15 ml/min (DAVIDSON et al., 2007).

Após a confecção da FAV, para realizar a HD os pacientes devem ter acesso pérvio com funcionamento contínuo, pois o tamanho e a qualidade morfológica das artérias e veias são componentes da fístula e podem influenciar no tempo de maturação (DAVIDSON; CAVA-BARTSCH, 2005). Para isto, devem ter fluxo sanguíneo de aproximadamente 600 mL/min, profundidade menor que 0,6 cm abaixo da superfície da pele, diâmetro mínimo de 0,6 cm, ausência de obstrução da veia central, ausência de estenose em veia e artéria (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

De acordo com o tempo, os acessos podem ser classificados como temporários ou permanentes. Os primeiros são utilizados em urgência dialítica quando não apresentam acesso definitivo, com FAV sem maturação suficiente para punção, com complicações no acesso definitivo ou ainda nos pacientes que realizam diálise peritoneal e que apresentem complicações no peritônio. Para estes casos são utilizados os cateteres venosos. Os acessos definitivos tem maior durabilidade, são confeccionados de forma planejada e tem reduzida taxa de complicações em relação aos temporários (RIELLA, 2010).

Cateteres venosos

Os cateteres venosos centrais (CVC) representam a melhor escolha para a urgência dialítica. Apresentam a vantagem de serem inseridos em diversos locais do corpo e

permitirem a realização de HD de forma imediata, sem a necessidade de período de maturação (BELLINGHERI et al, 1998).

Sua estrutura pode ser de dupla ou tripla luz, variando de tamanho e calibres. Seu material é maleável, moldando-se à anatomia do paciente em relação aos iniciais. A região distal do cateter apresenta um *cuff* que permite uma melhor fixação, reduzindo o índice de infecção (HERNANDEZ et al, 1998).

Os cateteres são implantados preferencialmente na veia jugular interna direita, existindo outras opções como as veias femorais e subclávias, este último vem diminuindo sua utilização, evidenciando associação de seu cateterismo à trombose venosa (HERNANDEZ et al, 1998). Menos frequentemente, a translombar e a jugular externa, estando relacionados aos pacientes com restrição de acessos por falência dos vasos (PETITJEAN et al, 2001).

A taxa de complicações relacionadas à inserção varia entre 15 a 36%. Estas incluem lesão vascular (puncionamento arterial, pseudoaneurisma e fístula arteriovenosa), hematoma, embolia aérea, pneumotórax, e mau posicionamento (GRUSS VERGARA et al, 2006).

Quanto aos tipos de cateteres, estes podem ser classificados em não-tunelizados (agudos) ou tunelizados (crônicos) e a escolha depende do período em que será utilizado, da presença de bacteremia e da condição clínica do paciente (SANTORO et al, 2010).

Os cateteres agudos não possuem *cuff*, e podem ser utilizados imediatamente em pacientes com insuficiência renal aguda e mal funcionamento no acesso permanente à curto prazo. Sua utilização não é recomendada à longo prazo, Tem capacidade de taxa de fluxo de 300 mL/min. Seu uso deve se restringir as 1ª e 2ª semanas de HD, devido ao aumento no risco de infecção (NICOLLE; TRONCHIN, 2009).

Os cateteres crônicos possuem *cuff* e são tunelizados. O *cuff* é colocado no tecido subcutâneo próximo ao local de inserção do cateter tunelizado, isto permite a selagem fibrosa na entrada de pele. Recomenda-se sua utilização naqueles pacientes que necessitarão de HD prolongada (acima de 2 semanas) (SANTORO et al, 2014).

O material utilizado atualmente para os CVC's são de silicone e poliuretano por serem compatíveis e duráveis. Não existe diferença de funcionamento em relação ao tempo de utilização dos dois tipos (COHEN et al, 2011).

Enxerto arteriovenoso

O acesso através do enxerto arteriovenoso é permanente e consiste em uma FAV realizada com a interposição protética em politetrafluoretileno (PTFE) entre artéria e veia. Tem como objetivo servir de comunicação entre a artéria e a veia (POLO et al, 1999). É indicado aos pacientes que apresentam falhas na tentativa de realização da FAV nativa ou que demonstraram conformação desfavorável do leito vascular, sendo mais frequentemente confeccionado para idosos, obesos ou diabéticos (RIELLA, 2010).

Esse tipo de FAV é o segundo acesso de escolha para HD, sendo preferencial no tratamento quando o material biológico é insuficiente, no tratamento hemodialítico por curto período, quando as veias superficiais são profundas no tecido subcutâneo e em pacientes com extrema fragilidade vascular (STEHRMAN-BREEN et al, 2000; DAVIDSON et al, 2007).

É confeccionada primariamente nos membros superiores, formando uma alça na dobra do cotovelo, comunicando a artéria radial à veia basílica, onde a prótese é sítio de punção e secundariamente no membro inferior, como uma alça, ligando a artéria à veia femoral. Está relacionada a maiores índices de infecção, menor durabilidade e maior custo comparado à FAV nativa (RIELLA, 2010).

3.2 Fístula arteriovenosa (FAV)

Descrita pela primeira vez em 1966, a fístula radiocefálica criada por Brescia e Cimino revolucionou os acessos vasculares, sendo utilizada na maioria dos pacientes em diálise, e considerada o melhor acesso vascular atualmente (figura 1) (KONNER et al, 2003; ARER; YABANOGLU, 2016).



Figura 1: Fístula arteriovenosa do tipo radiocefálica

FONTE: Acervo do autor, 2016.

A FAV é a que melhor atende os critérios para a realização da HD, sendo classificado como acesso vascular padrão ouro por ser mais duradouro e seguro. É definida como uma ligação entre uma artéria e uma veia, sem utilização de prótese externa ou comunicante, cuja alteração morfológica aumenta o fluxo sanguíneo e o aumento do calibre da veia em sequência, tornando as paredes com maior espessura e permitindo maior velocidade do fluxo de sangue (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

A FAV está madura quando pode ser rotineiramente canulada com duas agulhas com um mínimo de fluxo sanguíneo (normalmente entre 350 a 450 ml/min) para o tempo de duração total da diálise, usualmente entre 3 a 5 horas, possibilitando a alta eficiência da HD. O fluxo sanguíneo no antebraço será de 500 a 2000 ml/min, e de 500–3000 ml/min no braço após a sua maturação (DIXON, 2006).

É realizada através de procedimento cirúrgico por anastomose entre vasos do membro superior não-dominante, podendo ocorrer no antebraço, pela artéria radial e a veia cefálica e no braço, pela artéria braquial e a veia cefálica ou a artéria braquial e a veia basílica (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

A confecção da FAV deve ser realizada com um planejamento mínimo de 2 meses antes da realização da HD, para que ocorra a sua maturação. A correta confecção deve constar das fases pré-operatória, operatória e pós-operatória (SANTORO et al, 2010).

Os cuidados que antecedem a confecção da FAV incluem a avaliação criteriosa para definição do tipo, a abordagem técnica e a observação da possibilidade de

complicações precoces. O sistema vascular deve ser preservado evitando-se o uso de veias do braço ou antebraço indicado para a retirada de sangue ou a infusão intravenosa. (RIELLA 2010).

Antes da utilização da FAV para a HD, é necessário um período que varia de 1 a 3 meses a partir da intervenção cirúrgica, para que ocorra modificação estrutural da parede da veia. Neste processo, chamado de “arterialização”, a artéria será ligada a veia, tornando o fluxo turbulento dentro da mesma (em torno de 600 mL/min) (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

Dentre os fatores que podem influenciar a confecção e maturação da FAV, encontram-se a escolha do local no membro e a identificação do membro dominante, evitando-se assim a limitação funcional do paciente na realização das atividades diárias (SANTORO et al, 2014).

A definição do tipo e localização da FAV é realizada pela ultrassonografia (US), podendo ser utilizado no período pré e no pós-operatório (ROBBIN et al., 2000). Esse exame permite a avaliação do diâmetro dos vasos, que considera os diâmetros de artérias e veias de 2,0 mm ou maior para a confecção da FAV no antebraço e de 2,5 mm ou maior para a criação da FAV no braço (MENDES et al, 2002).

O exame ultrassonográfico vascular produz imagens anatômicas bidimensionais em preto e branco que demonstram a morfologia do vaso, bem como a presença de doenças ao longo da parede arterial ou trombo na veia (ROBBIN et al., 2000). O fluxo e a velocidade média do vaso são visualizados através da ultrassonografia Doppler. Esse exame consiste no mapeamento funcional, no qual a imagem é formada pela cor, que representa o fluxo de sangue da artéria e veia (THRUSH; HARTSHORNE, 2005). O Doppler permite a visualização de mudanças no fluxo, calcula a velocidade e a identificação de diversas doenças vasculares (ROBBIN et al., 2000).

Tipos de fístulas arteriovenosas autólogas

FAV distal

A fístula radiocefálica é padrão ouro para o primeiro acesso vascular. Confeccionada no punho, sua construção é relativamente fácil apresentando baixo índice de complicações e um longo período de patência, além de não impedir a possibilidade de

acesso futuro no mesmo membro. Sua confecção irá depender da posição e profundidade do vaso no punho (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006).

FAV proximal

A fístula braquiocefálica é confeccionada no braço, e tem como vantagem possuir maior calibre em relação a FAV radiocefálica, o que facilita a confecção e subsequente canulação venosa para o uso, possuindo alta patência comparada ao acesso distal. Entretanto, está relacionada à alta taxa de complicações, bem como síndrome do roubo e alterações no débito cardíaco (LIVINGSTON et al, 1999; BENDER et al, 1994).

Outro tipo é a FAV braquiobasílica, confeccionada no braço, quando o diâmetro da veia cefálica antecubital é menor que 3 mm ou apresenta trombose, impossibilitando a confecção da braquiocefálica. Esta FAV requer a superficialização da veia basílica. Esta técnica fornece o comprimento adequado para a canulação da fístula se a veia superficializada for longa. As complicações pós-operatórias são moderadas. As taxas de permeabilidade primária e secundária à longo prazo são satisfatórias. Como desvantagem o posicionamento na superficialização da veia basílica, no aspecto interno da parte superior do braço, que é compensada pelo fato de que a cicatriz subjacente guia os enfermeiros a localizar precisamente a fístula (KORKUT et al, 2010).

3.3 Fisiologia da fístula arteriovenosa

O mecanismo fisiológico para a maturação da fístula depende da obtenção de fluxo suficiente para suportar a hemodiálise e prevenir trombose. Este fluxo é dependente do gradiente de pressão e da resistência total no circuito da fístula que inclui a artéria proximal, anastomose da FAV e baixo fluxo venoso (SIVANESAN et al, 1998).

O volume de fluxo através da FAV aumenta devido a redução da resistência. Com este aumento ocorre a redução da perfusão para outros leitos vasculares, sendo prevenido pelo aumento reflexo no débito cardíaco onde este aumento é compensado através da fístula e manutenção da pressão sanguínea (DIXON, 2006).

A adequada perfusão na extremidade distal da FAV requer suficiente dilatação do sistema arterial proximal para compensar o vazamento do sangue através da fístula. Neste caso, o fluxo retrógrado na artéria distal da fístula ajuda a nutrir a baixa resistência da via

de vazamento (*shunt*), entretanto neste processo, ocorre roubo de fluxo sanguíneo na artéria pela veia na extremidade distal (DUNCAN et al, 1986).

O fluxo sanguíneo da artéria favorece o sucesso da maturação da fístula, sendo o da artéria braquial em repouso em torno de 50 ml/min e na artéria radial abaixo de 25 ml/min (REMUZZI et al, 2003; LOMONTE et al, 2005). No exercício ou na reatividade por hiperemia ocorre aumento de 3 a 5 vezes. O sucesso da fístula depende de um aumento de 10 a 20 vezes (acima de 500 ml/min) superior ao fluxo sanguíneo (GAENZER et al, 2001).

É necessária uma dilatação de aproximadamente 80% na artéria para alcançar o aumento de 10 vezes a taxa de fluxo, no entanto, após a criação da FAV, na artéria radial ou braquial alcança 40 a 50% do fluxo (CORPATAUX et al, 2002; GIRERD et al, 1996; DAMMERS et al, 2005). Esta diferença é decorrente do fluxo arterial ser pulsátil e o gradiente de pressão médio não ser fixo, aumentando após a confecção da fístula (DIXON, 2006).

O aumento da pressão e fluxo são indicadores de sucesso na maturação da fístula, tanto para veia cefálica quanto para a artéria radial. Estes são importantes para que ocorra a dilatação após o procedimento cirúrgico. Assim, deve-se observar as mudanças dos vasos em relação ao tempo de maturação da FAV após sua confecção (REMUZZI et al, 2003).

Para que ocorra uma maturação bem sucedida, nos primeiros dias após a criação da fístula, deve ocorrer rápida dilatação. Esta irá depender do aumento do fluxo venoso, devendo estar em torno de 360 ml/min, com dilatação acima de 60% do valor anterior a confecção, enquanto na artéria o fluxo deve ser de 270 mmHg, com dilatação acima de 20% ao anterior pré-confecção. Ao ocorrer dilatação insuficiente após a confecção da FAV, o fluxo torna-se turbulento na anastomose arteriovenosa, criando uma resistência que reduz a pressão venosa (DAMMERS et al, 2005).

Entre a 4ª e 8ª semana, a artéria deve apresentar fluxo em torno de 570 ml/min com dilatação de 50% ao pré-confecção, a veia o fluxo deve ser de 760 ml/min e dilatação de 150%. Caso esses valores não sejam alcançados, pode ocorrer a falha precoce, através da estenose justa-anastomótica ou pela dilatação reduzida do vaso (DAMMERS et al, 2005).

A função do endotélio na dilatação vascular

A dilatação ocorre no endotélio vascular. O endotélio é um longo órgão parácrino que secreta numerosos fatores que regulam o tônus, o crescimento celular, a interação de

plaquetas e leucócitos e a trombogenicidade. Ele percebe e responde à diversos estímulos internos e externos através dos receptores de membrana celular e transdução de sinais mecânicos, conduzindo a síntese e liberação de substâncias vasoativas, tromborregulatórias e de fator de crescimento (CORRETTI et al, 2002).

Os vasos sanguíneos tem a capacidade de responder a estímulos físicos e químicos no lúmen conferindo a habilidade de auto-regulação do tônus e ajuste do fluxo sanguíneo e distribuição nas respostas às mudanças no local. Os vasos respondem ao aumento do fluxo (tensão de cisalhamento) pela dilatação. Este fenômeno é conhecido por dilatação mediada pelo fluxo (DMF), onde o principal mediador é o óxido nítrico (ON) derivado do endotélio (CORRETTI et al, 2002).

A membrana de células endoteliais contém canais de íons de potássio especializados, que abrem em resposta a tensão de cisalhamento (MIURA et al, 2001). A abertura desses canais hiperpolarizam a célula endotelial, aumentando a entrada de cálcio, (retirando a voltagem dos canais de cálcio nas células endoteliais). O cálcio ativado na enzima, a síntese de ON, e a geração subsequente de ON ocorrem ao estímulo da DMF (JOANNIDES et al, 1995).

Tensão de cisalhamento na construção da FAV

O maior estímulo à vasodilatação e remodelamento após a formação da fístula é o aumento na velocidade de fluxo e, com isso a tensão de cisalhamento na parede do vaso (GIRERD et al, 1996).

O mecanismo biofísico está relacionado à detecção e transmissão pelas células endoteliais de informações intracelulares sobre a tensão de cisalhamento (RESNICK et al, 2003). O aumento da tensão de cisalhamento leva à liberação de óxido nítrico (ON), substância parácrina que tem importante função na homeostase vascular, desempenhando o equilíbrio entre fatores de relaxamento e contração no endotélio, regulando as funções vasomotoras da parede vascular (GREEN et al, 2004).

O ON é difundido bidirecionalmente no espaço subendotelial e no lúmen vascular, produzido pelo endotélio a partir do aminoácido L-arginina através da ação da síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) (GREEN et al, 2004).

O ON liga-se à sua guanilato ciclase (sGC) aumentando a concentração intracelular de guanosina 3,5-monofosfato cíclico (cGMP) na célula de músculo liso, facilitando a

conversão de guanosina trifosfato (GTP) no segundo mensageiro cGMP (MOYNA; THOMPSON, 2004). O cGMP estimula o relaxamento das células do músculo liso através da ativação da proteína quinase G (PKG) seguida por diminuição dos níveis de cálcio intracelular (TRONC et al 2000; GEENEN et al., 2016).

Embora ocorra dilatação arterial significativa (24%) imediatamente após a confecção da fístula, é necessária maior dilatação nos dias e semanas subsequentes para normalizar a tensão de cisalhamento arterial. Este aumento da tensão não normaliza em um ano após a criação da fístula, sugerindo que a adaptação arterial após a criação da fístula seja incompleta (LOMONTE et al, 2005).

Mecanismos para a dilatação arterial

As etapas do mecanismo que levam à dilatação arterial e remodelação após a formação da fístula não estão completamente elucidados. A rápida fase da dilatação arterial é provavelmente mediada pelo relaxamento do músculo liso em resposta a liberação endotelial de ON e outros vasodilatadores (BEN DRISS et al, 1997; MILLER et al, 1992).

Esse relaxamento do vaso precoce não é suficiente para normalizar a tensão de cisalhamento arterial (CORPATAUX et al, 2002), sendo necessária maior fragmentação do tecido elástico (JONES et al, 1997). A mediação desta fragmentação ocorre através de aumentos tanto no RNAm como na atividade enzimática das metaloproteinases do tipo MMP-2 e MMP-9, sendo detectadas na artéria após a criação da fístula (TRONC et al, 2000; CASTIER et al, 2005). Estas observações sugerem que o aumento da tensão de cisalhamento após a formação da fístula estimula o aumento do ON arterial necessárias para a remodelação arterial (DIXON, 2006).

A ativação de MMP's também está envolvida no desenvolvimento da hiperplasia neointimal (HNI), que é prejudicial à hipertrofia arterial e maturação da fístula. Desconhece-se o mecanismo pelo qual a ativação de MMP promove a remodelação expansiva sobre o HNI (GALIS et al, 2002).

No remodelamento expansivo após a formação da fístula, a área transversal da parede arterial aumenta após a sua criação, composta por elastina aumentada, colágeno e, possivelmente células musculares lisas (TRONC et al, 2000). Isso implica que o remodelamento da arterial após a formação da fístula em humanos envolve agudamente a dilatação do lúmen, mas ao longo do tempo há o espessamento da parede do vaso

presumivelmente associado à proliferação celular e um aumento na formação geral da matriz (DIXON, 2006).

Mecanismos para a dilatação venosa

A dilatação venosa é o processo clinicamente mais aparente na maturação da fístula, sendo determinante para a sua adequação. Ocorre rapidamente após a criação da fístula e continua por várias semanas. O diâmetro médio da veia luminal aumenta entre 56 a 86% no 1º dia após a criação cirúrgica, aumentando para 123 a 179% em 12 semanas nas fístulas do antebraço (WONG, 1996; CORPATAUX et al, 2002).

O fluxo sanguíneo da fístula aumenta (40-60%) imediatamente após a cirurgia da anastomose, seguida por um aumento gradual do fluxo máximo dentro de 4 a 12 semanas. (CORPATAUX et al, 2002; LOMONTE et al, 2005; REMUZZI et al, 2003; WONG et al, 1996; YERDEL et al, 1997).

Dentre os determinantes da dilatação venosa após a formação da fístula está a pressão venosa que aumenta imediatamente após a criação da fístula. O aumento é responsável pela dilatação precoce das veias. Apesar da dilatação, o aumento do fluxo sanguíneo está associado ao aumento da tensão de cisalhamento na parede da veia imediatamente após a formação da fístula (SIVANESAN, 1999).

Em sequência ocorre grande queda da pressão venosa, atribuída ao aumento da resistência devido à perda de energia do fluxo sanguíneo turbulento na anastomose (SIVANESAN, 1999). Durante as próximas 12 semanas, a tensão de cisalhamento e a pressão venosa diminuem gradualmente à medida que o diâmetro luminal da veia aumenta. Após, normaliza-se o aumento induzido pelo fluxo da tensão de cisalhamento na parede (DIXON et al, 2006).

A espessura da parede da veia não se altera após a criação da fístula. No entanto, ocorre aumento substancial do diâmetro, com a espessura de parede fixa conduzindo ao aumento acentuado na área da secção transversal da parede da veia (CORPATAUX et al, 2002). Esta hipertrofia venosa excêntrica é mediada pela distensão da parede circunferencial que resulta da dilatação venosa e aumento da pressão luminal. É observada HNI, proliferação de células musculares lisas e aumento da deposição de matriz extracelular, bem como presença de lesão histológica de RNAm (NATH et al, 2003).

As veias respondem ao aumento da pressão e do esforço de cisalhamento através da ativação de estresse genético e lesões programadas que levam à hipertrofia da parede venosa, associada ao espessamento neointimal e medial (NATH et al, 2003).

3.4 Alterações musculoesqueléticas no DRC

O sistema musculoesquelético é fortemente afetado pela doença renal. Os mecanismos que afetam a função muscular resultam em alterações na perfusão muscular, distribuição de substrato e estado catabólico (LINS; KOPPLE, 2000). Estes mecanismos são mediados por fatores como a acidose metabólica, utilização de corticoesteróides, citocinas inflamatórias, redução da atividade física, entre outros (ADAMS; VAZIRI, 2006).

A perda de massa muscular na DRC se manifesta como atrofia e rompimento significativo de miofibras de todos os tipos, em músculos dinâmicos e estáticos. Além disso, há evidências de desarranjo de miofilamentos, presença anormal de mitocôndrias nos músculos e síndrome da desnutrição (KOUFAKI et al, 2002; SAKKAS et al, 2003; SAKKAS et al, 2003; JONES et al, 1997).

A DRC induz o aumento na degradação da proteína muscular (WANG et al, 2009). O passo inicial para degradação do aparelho contrátil nas células musculoesqueléticas envolve o desarranjo da estrutura da proteína sarcomérica actino-miosina através de catálise pela caspase-3, onde sua atividade está aumentada na uremia (DU et al, 2004). Este desarranjo é necessário antes do processamento posterior e eventual degradação pelo sistema proteolítico ubiquitina-proteossoma (SUP) (LECKER et al, 2004). O peptídeo de ubiquitina é ativado pela enzima E1, é transferida pela E2 para o complexo E3/substrato, consumindo ATP. Múltiplos peptídeos de ubiquitina ativados são ligados para formar uma cadeia que é reconhecida pelo proteossoma 26s, onde a degradação prossegue (SALA et al, 2001).

A especificidade deste sistema de degradação é conseguida através da produção de ligases E3 específicas, que cataliza a ligação covalente e ativa a ubiquitina na célula alvo, onde reconhece e se une a uma gama limitada de substratos potenciais (GOMES et al, 2001). A atrogina-1 e músculo RING finger 1 (MuRF-1), ligases E3, estão geralmente reguladas em condições que induzem atrofia muscular, mostrando associação ao aumento da degradação proteica na insuficiência renal (DU et al, 2004).

Especificamente a atrofia muscular ocorre na DRC por que há redução da fosforilação da proteína Akt (p-Akt), considerando o aumento na expressão da ubiquitina E3 ligase e atrogina-1/atrofia muscular Fbox (MAFbx), este aumento está associado a degradação proteica pelo SUP (LECKER et al, 2006). Esta falha na insuficiência renal converge nesta via crítica, levando potencialmente a um estado catabólico (FRANCH; PRICE, 2005).

A DRC está associada a várias complicações fisiológicas que podem ativar o SUP para a degradação das proteínas musculares, acidose metabólica, diminuição da ação da insulina, aumento dos glicocorticóides, níveis elevados de angiotensina II e inflamação. A acidose metabólica estimula a degradação da proteína muscular pela SUP, aumenta a produção de glicocorticóides e em associação a mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, IL-1 β e interferon- γ (IFN- γ) provoca resistência à insulina no músculo (CHEUNG et al, 2010). A sensibilidade do músculo aos sinais catabólicos, como os glicocorticóides, aumenta com a inatividade. Entretanto, não é bem conhecida as evidências de como a inflamação afeta a degradação da proteína muscular no indivíduo renal crônico(LECKER et al, 2006).

3.5 Efeito do exercício físico sobre o vaso sanguíneo

As arteríolas dilatam-se aumentando o fluxo sanguíneo durante a realização do exercício no antebraço, o qual irá provocar absorção do O₂. O principal mecanismo para a vasodilatação metabólica é a liberação de óxido nítrico (ON) (ENDO et al, 1994), que produz hiperemia, devido basicamente ao exercício físico, a pressão de pulso e a tensão de cisalhamento. Estes três fatores promovem a bioviabilidade de ON (GREEN et al, 2013).

Os efeitos vasculares do exercício prolongado incluem adaptações estruturais (angiogênese e remodelação) e funcionais, envolvendo alterações fenotípicas do músculo liso vascular e células endoteliais (PADILLA et al, 2011). Para que ocorra a adaptação estrutural na arquitetura do vaso através do exercício existem duas forças que atuam; o estiramento pulsátil, que é determinada pela flutuação na pressão arterial, força exercida a um vetor perpendicular ao vaso; e a tensão de cisalhamento, que é determinada pelo fluxo sanguíneo, através da tração de força exercida a um vetor paralelo ao eixo ao longo do vaso. Episódios repetidos de elevação da tensão representam um sinal fisiológico primário para adaptação endotelial ao treinamento (NIEBAUER et al, 1996).

O tempo de realização do exercício é fator importante na mudança estrutural do vaso. Na realização do exercício a curto prazo, ocorre a liberação basal de ON das células do músculo subjacente, que provoca vasodilatação lisa, regulando homeostaticamente a parede. Em resposta ao treinamento físico a médio prazo, ocorre aumento da tensão de cisalhamento, que associado a exposição repetitiva ao aumento do fluxo durante as séries de exercícios, estimula o aumento na produção de ON endotelial e consequente vasodilatação. A auto-regulação do sistema ON-dilatador, incluindo a síntese de ON endotelial, ocorre para tamponar o aumento da tensão de cisalhamento. Na sequência de treinamento físico à longo prazo, ocorre adaptação estrutural, possivelmente em parte devido à remodelação ON-mediada, resultando em aumento crônico no calibre do vaso que estruturalmente normaliza a tensão de cisalhamento (GREEN et al, 2004).

Na DRC podem ocorrer diversas alterações que limitam os efeitos vasculares na realização do exercício, como o estresse oxidativo aumentado, e a disfunção das células endoteliais (ANNUK et al., 2001).

A disfunção endotelial é caracterizada por mudança nas ações do endotélio para redução na vasodilatação, estado pró-inflamatório e propriedades pro-trombóticas (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004). O estresse oxidativo é definido como um estado em que a oxidação excede os sistemas antioxidantes no corpo, secundários a perda do equilíbrio entre eles. É causa de eventos perigosos como a peroxidação lipídica, danos oxidativos ao DNA e fenômenos de adaptação fisiológica e regulação da transdução de sinal intracelular (YOSHIKAWA; NAITO, 2002).

Existem relações entre a disfunção endotelial e marcadores do estresse oxidativo, onde a função endotelial é modulada pelo estresse oxidativo pela regulação da formação de caveolae, expressão da síntese do ON endotelial e interação endotelial de síntese-caveolina. Outra hipótese é que a disfunção endotelial pode ser o resultado da capacidade endotelial reduzida de sintetizar e libertar ON-(ANNUK et al., 2001).

3.6 Exercícios associados à oclusão parcial do vaso sanguíneo

O treinamento físico com deliberada restrição do fluxo sanguíneo (RFS) é utilizado nas adaptações do músculo esquelético. Esta forma de tratamento, conhecida como "occlusão-treinamento" ou Kaatsu, é utilizada para estimular o rápido aumento das enzimas metabólicas específicas, da massa muscular e da força (ABE; KEARNS; SATO, 2006).

Adaptações musculares observadas no treinamento com RFS somado a intensidades baixas de exercício representam método alternativo de treinamento para indivíduos intolerantes a protocolos de treinamento com intensidade mais alta (CREDEUR; HOLLIS; WELSCH, 2010).

Existe associação direta entre função vascular e física, onde o treinamento de resistência específico regional resulta em adaptações de grandes artérias (ALLEN et al, 2003; ALOMARI et al, 2007; WELSCH et al, 2008). Acredita-se que o gatilho para tais adaptações e associações seja o aumento induzido pela contração muscular nas forças de cisalhamento locais que contribuem para modificações vasculares, incluindo dilatadores mediados pelo endotélio (GREEN et al, 2004; WELSCH et al, 2008).

Na realização desta modalidade de exercício, a hipertrofia muscular ocorre primariamente pelo estímulo à sobrecarga produzida através do aumento concêntrico progressivo utilizando até 70% de 1 repetição máxima (1RM) (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE POSITION STAND, 2009). Com esta sobrecarga de trabalho o estresse adicionado aumenta o transporte de aminoácidos nas células, aumentando a síntese de proteínas contráteis (actina e miosina). A hipertrofia muscular ocorre tanto pelo aumento da espessura como pelo número de miofibrilas. A hipertrofia ocorre em fibras de contração lenta a rápida, esta última com maior potencial de crescimento (WAGNER, 1996).

Para que ocorra hipertrofia muscular do exercício de resistência combinado a restrição de fluxo sanguíneo utiliza-se a intensidade mínima de 20% de 1 RM. Esta hipertrofia ocorre devido ao aumento dos níveis de hormônio do crescimento (TAKARADA et al, 2000). Em sequência, estimula a síntese de proteínas musculares (KRAEMER, RATAMESS et al 2005) a partir da ativação de proteínas de sinalização, principalmente a proteína ribossomal S6 kinase beta-1 (S6K1), que é aproximadamente 3 a 4 vezes maior nas fibras de contração rápida (DOESSING et al, 2010). A fosforilação desta proteína sinalizadora é preditora da hipertrofia (WEST, 2009).

Outros mecanismos responsáveis pelo aumento da resistência são consequência da regulação positiva entre fatores de crescimento específicos (IGF-I) e enzimas metabólicas específicas (creatina fosfoquinase-CPK) (ABE; KEARNS; SATO, 2006; MYER, 2006; SUGA et al, 2009; CREDEUR; HOLLIS; WELSCH, 2010).

O recrutamento das unidades motoras de fibras de contração rápidas ocorre com exercícios de menor intensidade, a partir da redução do O₂ e subsequente acumulação

metabólica. Isto se deve à inibição do neurônio motor alfa, resultando em aumento no recrutamento de fibras para manter a força e proteger contra a falha de condução (YASUDA et al, 2010). Assim, a hipertrofia muscular ocorre independentemente da intensidade do exercício, enquanto as fibras rápidas são ativadas (PHILLIPS, 2009).

Alguns estudos que utilizaram treinamento de exercícios de resistência combinados com a RFS mostraram que, para ocorrer hipertrofia muscular, é necessário intensidade de treino baixa, a partir de 20% de uma repetição máxima (1RM) (MADARAME et al 2008; TAKARADA et al, 2000; YASUDA et al, 2010). O mecanismo mais aceito que pode induzir a hipertrofia é a elevação nos níveis de hormônio do crescimento (GH) (LOENNEKE et al 2011). Esta elevação promove a falência muscular precoce (menor volume de trabalho) em comparação com o exercício de resistência com ausência de RFS com mesma intensidade. Com base nessa hipótese, os protocolos de exercício de resistência à restrição do fluxo sanguíneo podem maximizar a adaptação do treinamento (LOENNEKE et al, 2009).

4 JUSTIFICATIVA

A elevada incidência de falha na maturação da FAV é observada no primeiro ano de confecção, devido principalmente ao tamanho reduzido dos vasos do antebraço, não sendo suficiente para proporcionar dilatação e adequação das paredes dos vasos para suportar o fluxo acrescentado para a realização de HD (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006). Esta falha pode promover o reduzido tempo de utilização da FAV devido a complicações como estenose, trombose, infecções no local da fístula (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2006).

É estabelecido que o treinamento físico local no antebraço auxilia na promoção da dilatação necessária para os vasos com reduzido calibre, facilitando o processo de maturação, prevenindo complicações após confecção, resultando no prolongamento do tempo de utilização da FAV (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2006).

Associado aos exercícios físicos, a aplicação concomitante da restrição do fluxo sanguíneo pode proporcionar a hipertrofia muscular necessária para aumentar o diâmetro dos vasos do antebraço que irão confeccionar a FAV, através da utilização de baixas intensidades de exercícios, favorecendo a tolerabilidade do paciente renal crônico ao programa. Para isto, o reconhecimento dessa possibilidade requer o desenvolvimento de estratégias terapêuticas padronizadas que garantam o funcionamento mais eficaz que ainda hoje não existe na literatura.

Assim, o desfecho primário deste estudo é o aumento do diâmetro da veia cefálica de no mínimo 0,22 mm após o treinamento físico local com restrição de fluxo sanguíneo, e como secundários, o aumento do diâmetro da artéria radial, do fluxo sanguíneo dos vasos (artéria e veia), da circunferência do antebraço e da força muscular, realizados antes da construção FAV.

5 HIPÓTESE

H0: O aumento do diâmetro da veia cefálica e diâmetro e fluxo da artéria radial, da circunferência do antebraço e da força de preensão manual de pacientes DRC com indicação de FAV após um programa de exercício de 8 semanas com RFS não é superior ao mesmo programa sem a restrição do fluxo.

H1: O aumento do diâmetro da veia cefálica e diâmetro e fluxo da artéria radial, da circunferência do antebraço e da força de preensão manual de pacientes DRC com indicação de FAV após um programa de exercício de 8 semanas com RFS é superior ao mesmo programa sem a restrição do fluxo.

6 OBJETIVOS

6.1 Geral

Avaliar a eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo sobre o diâmetro da veia cefálica e diâmetro e fluxo artéria radial, a força muscular e a circunferência do antebraço em pacientes com DRC anterior a confecção de FAV.

6.2 Específicos

- Traçar o perfil dos pacientes com DRC quanto as características clínicas e laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina) e a taxa de filtração glomerular;
- Avaliar as condições vasculares, a força muscular e a circunferência do antebraço do membro superior não dominante, antes e após os programas de exercícios;
- Comparar os programas de exercícios físicos com e sem restrição de fluxo sanguíneo quanto as alterações vasculares, força muscular e circunferência do membro superior não dominante;

7 MATERIAL E MÉTODOS

7.1 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido nos ambulatórios de Fisioterapia e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia desta universidade.

7.2 Período de realização do estudo

O estudo foi desenvolvido no período de março de 2016 a janeiro de 2017.

7.3 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, duplo-cego (avaliador e paciente) e dotado de sigilo de alocação, registrado no *Clinical Trials* sob número NCT02619968 (ANEXO A). O estudo seguiu o checklist CONSORT para ensaios clínicos (SCHULZ et al, 2010).

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 50810715.3.0000.5208) (ANEXO B) e conduzido de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e a Declaração de Helsinki. Todos os participantes receberam informações escritas e verbais sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 3).

O recrutamento e as avaliações foram realizados por um único avaliador, que foi cegado quanto a randomização, alocação e intervenções (Quadro 1).

Quadro 1: Atribuições dos integrantes do projeto

Função	Nome	Titulação	Atividade desenvolvida
Pesquisador	Jefferson Belarmino Nunes Barbosa	Mestrando em Ciências da Saúde pela UFPE	Elaboração do projeto, recrutamento da amostra, avaliação dos pacientes,

			análise, apresentação dos dados e a escrita.
Orientadora	Patrícia Erika de Melo Marinho	Doutora em Ciências da Saúde pela UFRN, Professora do Departamento de Fisioterapia da UFPE	Orientação na elaboração do projeto, análise crítica e revisão da versão final.
Instrutores	Pesquisadores do departamento de Fisioterapia	Fisioterapeutas e alunos de iniciação científica	Randomização da amostra, coleta dos dados, instruções durante as intervenções.

7.4 População do estudo

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de DRC e indicação de confecção de FAV, de ambos os sexos, oriundos do Hospital das Clínicas da UFPE.

7.4.1 Inclusão

A amostra foi composta por pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) estágio 4 ou 5, de ambos os sexos, idade entre 18 a 75 anos, em tratamento conservador ou dialítico, com indicação médica de confecção de fístula arteriovenosa para realização de HD.

7.4.2 Exclusão

Foram excluídos os pacientes com DRC que apresentassem déficit cognitivo ou alterações que dificultassem a compreensão, a realização das atividades e a interpretação das questões; história prévia de confecção de FAV nos dois membros superiores (mmss) ou algum outro tipo de procedimento cirúrgico vascular em mmss, com algum tipo de acesso vascular em membros superiores ou em regiões próximas; que desenvolvessem algum tipo de trabalho manual com cargas elevadas; que apresentassem lesões traumato-ortopédicas em cervical, ombro, cotovelo, punho e (ou) mão não tratadas, sinais de tromboflebite e hipoplasia/agenesia dos membros superiores.

7.5 Amostra

7.5.1 Técnica de randomização

A randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido com o recrutamento, intervenção ou coleta de dados através de uma sequência aleatória gerada em blocos pelo site <http://randomization.com/> e foi selecionada de forma consecutiva e randomizada. Os pacientes foram randomizados para grupo com restrição de fluxo sanguíneo (GER) ou para o grupo sem a restrição ao fluxo (GE).

7.5.2 Alocação e Definição do mascaramento

O sigilo de alocação foi realizado por pesquisador não envolvido no estudo. Para o mascaramento, os dados dos pacientes foram armazenados em envelopes pretos e opacos, que foram selados e numerados sequencialmente.

7.5.3. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi estimada através do estudo realizado por Uy et al, 2013 através dos desfechos diâmetro da artéria radial, velocidade média e pico de fluxo da artéria radial e diâmetro da veia cefálica. Foram utilizadas as médias e desvio padrão das variáveis e considerada para determinação da amostra a variável diâmetro da veia cefálica, por apresentar o maior tamanho amostral representado por 18 pacientes, sendo 9 para o grupo experimental e 9 para o grupo controle. O cálculo amostral considerou o poder $(1-\beta)$ de 95% e o α de 5%, com um tamanho de efeito de 1,8667 e foi realizado no programa estatístico G*Power 3.1.9.2 (FAUL et al., 2009).

7.6. Categorização das variáveis

7.6.1 Variáveis dependentes

Variáveis	Medida	Tipo
Circunferência do antebraço	Centímetro (cm)	Quantitativa

		Contínua
Força de apreensão manual	Quilograma força (Kgf)	Quantitativa Contínua
Diâmetro transversal da artéria radial	Milímetro (mm)	Quantitativa Contínua
Velocidade do pico sistólico radial	Centímetros por segundo (cm/s)	Quantitativa Contínua
Velocidade média de fluxo radial	Centímetros por segundo (cm/s)	Quantitativa Contínua
Diâmetro transversal da veia cefálica	Milímetro (mm)	Quantitativa Contínua
Distensibilidade da veia	Milímetro (mm)	Quantitativa Contínua

7.6.2 Variáveis de Controle

Variáveis	Medida	Tipo
Idade	Anos	Quantitativa Contínua
Sexo	Masculino, Feminino	Qualitativa Nominal
Peso	Quilogramas (Kg)	Quantitativa Contínua
Altura (m)	Metros (m)	Quantitativa Contínua
Índice de massa corpórea (IMC)	Quilogramas por metro quadrado (Kg/m ²)	Quantitativa Contínua
Etiologia da doença renal	HAS, doença cardiovascular, doença reumática, câncer de próstata, doença renal, diabetes mellitus, indeterminadas, outras	Qualitativa Nominal
Estágio da doença renal	4 e 5	Qualitativa ordinal
Membro treinado	Direito e esquerdo	Qualitativa

		Nominal
Pressão arterial sistólica (PAS)	Milímetros de mercúrio (mmHg)	Quantitativa Contínua
Pressão arterial Diastólica (PAD)	Milímetros de mercúrio (mmHg)	Quantitativa Contínua
Creatinina (Cr)	Miligramas por decilitro (mg/dL)	Quantitativa Contínua
Ureia (Ur)	Miligramas por decilitro (mg/dL)	Quantitativa Contínua
Calcio (Ca^{+})	Miligramas por decilitro (mg/dL)	Quantitativa Contínua
Fosforo (P)	Miligramas por decilitro (mg/dL)	Quantitativa Contínua
Sódio (Na^{+})	Miligramas por decilitro (mg/dL)	Quantitativa Contínua
Potássio (K^{+})	Miliequivalentes por litro (mEq/L)	Quantitativa Contínua
Taxa de Filtração Glomerular por CKD-EPI	Mililitros por minuto (mL/min)	Quantitativa Contínua
Hematócrito (%)	Porcentagem	Quantitativa Contínua
Hemoglobina (g/dL);	Gramas por decilitro (g/dL)	Quantitativa Contínua

7.6.3 Desfecho primário

Aumento do diâmetro basal (mm) da veia cefálica, do antebraço do membro superior não dominante de no mínimo 0,22 mm após o treinamento físico local com RFS para o grupo GER (Rus et al, 2005).

7.6.4 Desfechos secundários

Para a artéria radial, o aumento do diâmetro (mm) na velocidade de fluxo [pico sistólico (cm/s) e a velocidade média (cm/s)] no mmss; o aumento da distensibilidade da veia cefálica após colocação de torniquete (mm) o aumento da força de preensão manual (KgF) e da circunferência do antebraço (cm).

7.7 Métodos e procedimentos

Após o recrutamento no ambulatório de Nefrologia do HC/UFPE foi aplicado inicialmente o mini-exame do estado mental (MEEM) (ANEXO 1), para afastar a possibilidade de déficit cognitivo.

Foram consideradas com déficit cognitivo as pessoas analfabetas que fizeram menos de 15 pontos, de 1 a 11 anos de escolaridade com pontuação menor que 22 e os que tiveram escolaridade superior a 11 anos e tiveram pontuação menor que 27. Este teste teve duração de 10 minutos (LOURENÇO; VERAS, 2006).

7.7.1 Anamnese

Foi realizado no ambulatório de Nefrologia do HC/UFPE, após o MEEM através de questionário composto por perguntas abertas e fechadas. Foram avaliados os dados sobre sexo, idade (anos), peso (Kg), altura (m), índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial (PA) (mmHg) (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010), etiologia e estágio da DRC, creatinina sérica (mg/dL) e ureia (mg/dL) do último exame relatado em prontuário, a taxa de filtração glomerular (mL/min) pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), através da equação: $TFG = 141 \times \min(SCR/\kappa, 1) \alpha \times \max(SCR/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018 [se\ mulher] \times 1,159 [negro]$ (MAGACHO; BASTOS, 2012), hematócrito (%) e hemoglobina (g/dL) e medicações em uso. Estes dados foram conferidos em entrevista e por prontuários dos pacientes verificados durante a entrevista. Este momento teve duração de aproximadamente 15 minutos (APÊNDICE 4).

7.7.2 Exame físico

Foi realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da UFPE. O paciente designou o membro superior não-dominante, de acordo com as orientações da *Kidney*

Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006). Em seguida foram realizadas as avaliações da circunferência do antebraço, da morfologia dos vasos e da força de preensão manual.

Preparação para a avaliação dos vasos

Antes da realização do procedimento, o paciente foi orientado a não ingerir cafeína por pelos menos 12 horas (abster-se de fumo e sua exposição por pelo menos 12 horas; e não realizar exercícios físicos por pelo menos 12 horas antes do exame (HARRIS et al, 2010).

Circunferência do antebraço

A mensuração da circunferência do antebraço foi realizada através da perimetria (trena métrica retrátil Sun Special). A avaliação foi feita com o paciente sentado em cadeira com o antebraço supinado e cotovelo fletido a 90°. A fita métrica foi posicionada a 2 centímetros distais da fossa cubital, como apresentado na figura 2 (KONG et al, 2014). Foram realizadas 3 aferições, sempre pelo mesmo examinador, registrando-se o maior valor.

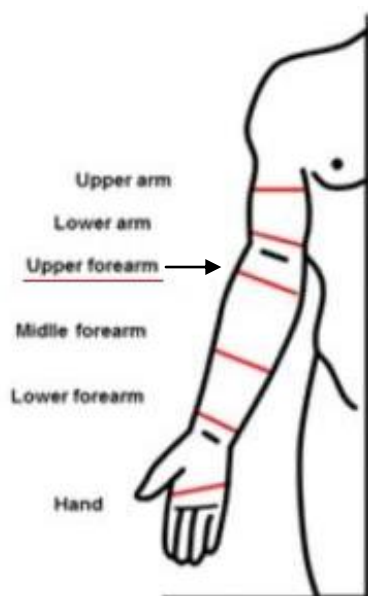


Figura 2: Localização da posição da fita perimétrica

FONTE: Modificado de Junior et al, 2015.

Morfologia dos vasos

Para avaliar a artéria radial foram mensurados o diâmetro transverso interno (mm), a velocidade de fluxo [pico sistólico (cm/s) e velocidade média (cm/s)]. Para a veia cefálica, foram mensurados o diâmetro externo venoso basal (mm) e diâmetro externo venoso após colocação de torniquete (mm), e distensibilidade da veia cefálica (%) para os membros superiores (mmss), através da ultrassonografia [Sonoace R3 (Samsung Medison - Coreia do Sul)]. Foi utilizado um transdutor linear de 10 MHz multifrequencial, de acordo com o protocolo utilizado por RUS et al, 2005 e Kumar et al, 2010.

Posição do paciente

Os indivíduos permaneceram na posição sentada por um período 20 minutos, em sala com temperatura controlada (22-24° C). Após os primeiros 10 minutos foi registrada a pressão arterial no membro superior que foi avaliado, e o voluntário permaneceu em repouso até completar o período de descanso.

Durante o exame, realizado na posição sentada, o ombro foi confortavelmente posicionado próximo ao tórax (abdução de 0°) e em 45° de flexão. O cotovelo repousou sobre uma mesa, com a face palmar voltada para cima, como apresentado na figura 3, de acordo com o protocolo utilizado por Robbin et al, 2000.



Figura 3: Posição do paciente para avaliação ultrassonográfica do antebraço.

FONTE: Acervo do autor, 2016.

Avaliação da artéria radial

Dentre os critérios para a confecção da fístula arteriovenosa é necessário que as artérias possuam diâmetros maiores que 2,0 mm e profundidade de 3,0 mm (fig. 4), enquanto que as veias devem apresentar acima de 2,5 mm de diâmetro, tanto no antebraço quanto na parte superior do braço, de acordo com o protocolo utilizado por Zwiebel et al, 2005.

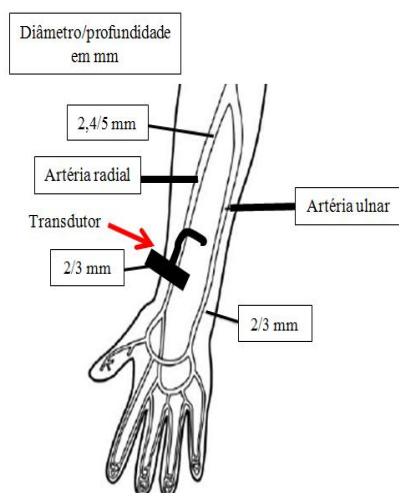


Figura 4: Artéria radial quanto à localização anatômica, diâmetro, profundidade e posicionamento do transdutor para digitalização.

FONTE: Modificado de Brown, 2006.

Para avaliação do presente estudo, não houve limite mínimo para o tamanho dos vasos, pois o objetivo foi avaliar as alterações dos mesmos em seu estado basal, não havendo necessidade da aplicação de torniquete nem exclusão dos pacientes que tivessem vasos com menor calibre.

A artéria radial foi palpada na região distal da borda radial (lateral) da face anterior do antebraço antes do exame (local onde a artéria se superficializa), a fim de demarcar a localização ideal do vaso, em sequência foi posicionado o transdutor, como apresentado na figura 4 (MALOVRH, 1998).

Para cada item (diâmetro transversal, velocidade de pico sistólico e velocidade média) da artéria radial, foram registradas três imagens e, para efeito de análise, foi utilizado o maior valor obtido. O exame foi realizado em três locais diferentes do antebraço: 2 cm, 10 cm e 20 cm, tendo como referência anatômica o processo estilóide do rádio. Foi utilizado o protocolo modificado proposto por RUS et al, 2005.

Diâmetro transverso da artéria radial

O diâmetro transverso interno da artéria foi aferido no plano ântero-posterior, com intensidade mínima de pressão sobre o vaso, como apresentado na figura 5. O ultrassom foi utilizado em modo bidimensional (modo B) com o mesmo transdutor linear descrito previamente (ROBBIN et al, 2000).



Figura 5: Imagem ultrassonográfica da artéria radial a nível do punho no plano transverso em escala de cinza. A Radial 2 – Artéria radial 2 cm.

FONTE: Acervo do autor, 2016.

Velocidade de fluxo da artéria radial

O fluxo arterial foi mensurado através da velocidade pico sistólico (cm/s) (VPS) e da velocidade média (cm/s) (VM) da artéria radial, medidas através da análise Doppler espectral no punho (fig. 6). O ângulo Doppler foi ajustado a valores entre 45-60°, para obter uma variação menor da velocidade, de acordo com o protocolo utilizado por Lockhart; Robbin; Allon, 2004. A VM foi calculada diretamente da forma de onda espectral Doppler pelo sistema duplex-scanner (MALOVRH, 1998).

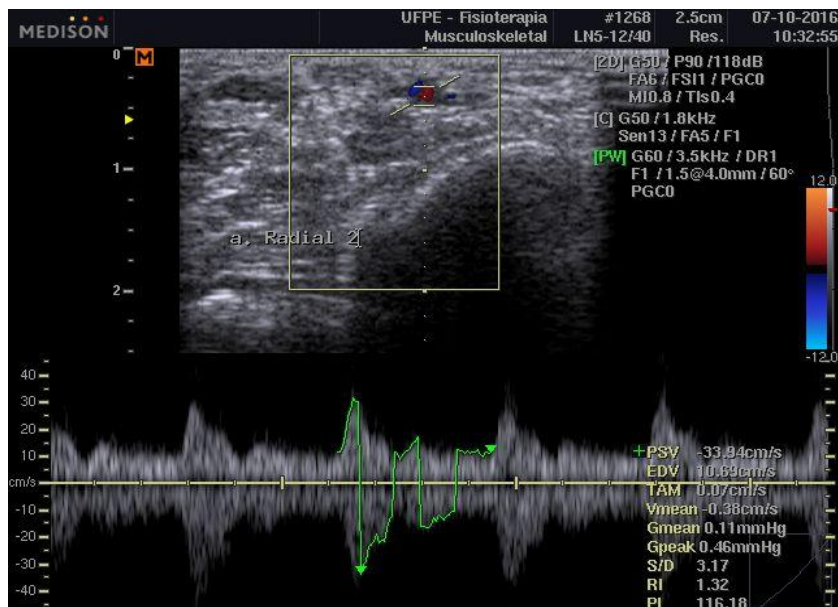


Figura 6: Fluxo da artéria radial normal à 2 cm do punho, em plano transversal espectral e cor. PSV: velocidade de pico sistólico; Vmean: velocidade média.

FONTE: Acervo do autor, 2016.

Diâmetro transverso da veia cefálica

Para a avaliação das variáveis referentes à veia cefálica o transdutor foi posicionado primeiramente na face externa do antebraço, próximo ao processo estilóide do rádio lateral à artéria radial no plano transversal. Foi acoplado com pressão mínima com aplicação generosa de gel para evitar a deformidade do vaso, de acordo com o protocolo de Thrush & Hartshorne, 2005. A figura 7 apresenta os valores médios do diâmetro com e sem aplicação torniquete e profundidade das veias do membro superior (BROWN, 2006).

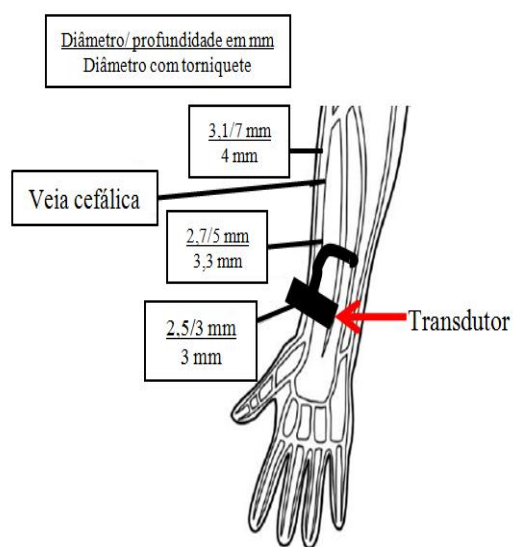


Figura 7: Veia cefálica quanto à localização anatômica, diâmetro (sem e com aplicação de torniquete), profundidade e posicionamento do transdutor para digitalização.

FONTE: Modificado de Zwiebel et al, 2005.

As aferições foram realizadas em 3 posições (2 cm, 10 cm e 20 cm proximais ao processo estilóide do rádio) do diâmetro da veia. Foram obtidas 3 imagens em cada posicionamento, e o maior valor foi utilizado para análise.

Em seguida, foi avaliada a distensibilidade da veia, para isto foi aplicado um torniquete posicionando-o a 2 centímetros distais da fossa cubital e após 1 minuto foi foram mensurados nas mesmas posições quando sem a aplicação do torniquete. Foi utilizado o protocolo modificado proposto por RUS et al, 2005.

A ultrassonografia foi utilizada na escala de cinza, sendo otimizada individualmente para cada paciente (Fig. 8) (LOCKHART; ROBBIN; ALLON, 2004).



Figura 8: Imagem ultrassonográfica do diâmetro da artéria radial ao nível do punho no plano transverso. V CEF 2 – veia cefálica 2 cm.

FONTE: Acervo do autor, 2016.

Abaixo está representado o fluxograma da avaliação ultrassonográfica utilizado para este estudo (figuras 9 a, b e c). O apêndice 3 apresenta o check list da sequência desenvolvida na avaliação dos pacientes neste projeto.

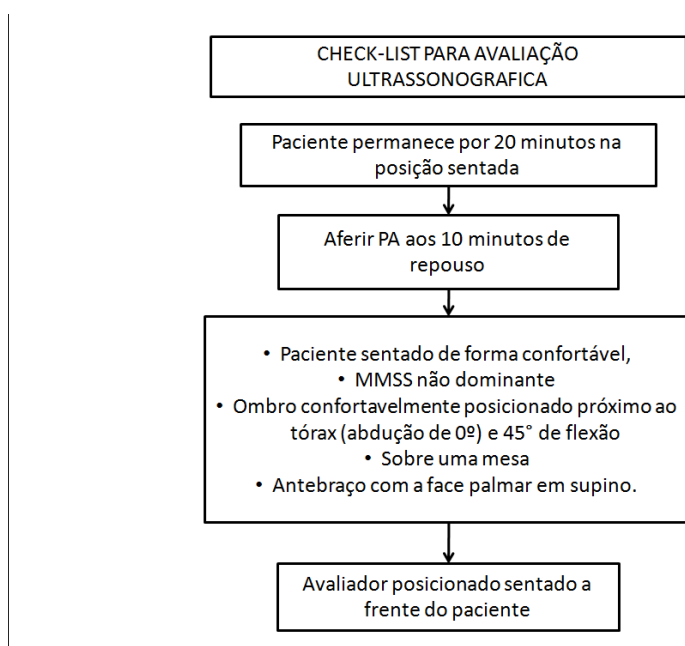


Figura 9 a: Orientações de posicionamento ao paciente pelo avaliador

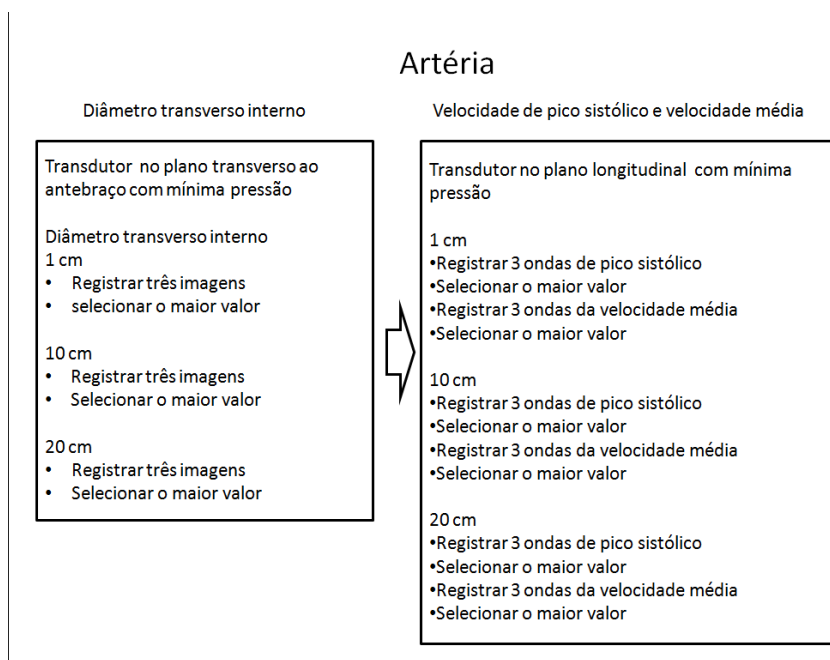


Figura 9 b: Avaliação da artéria radial.

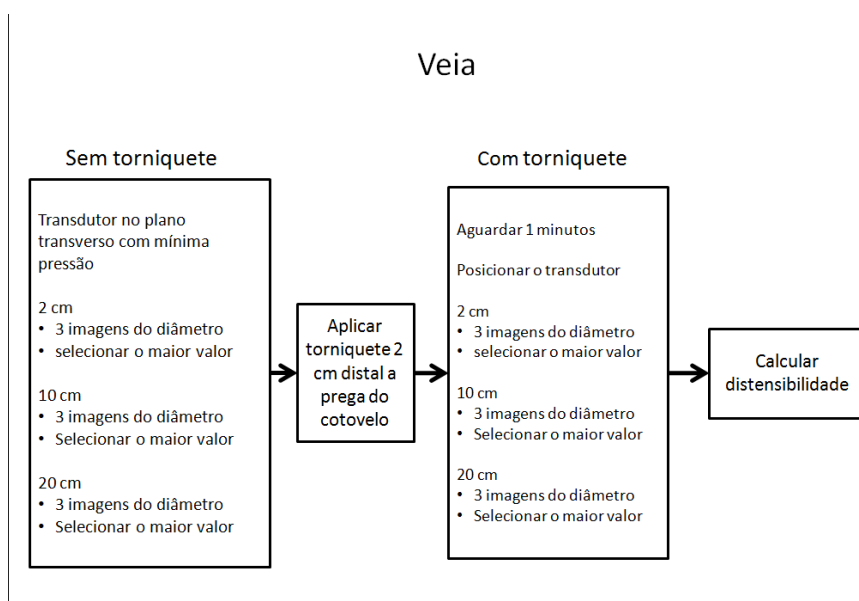


Figura 9 c: Avaliação da veia cefálica.

Força de preensão manual

Foi avaliado através do dinamômetro manual (Dinamometer Smedley – Type hand, marca Saehan - Coreia) para avaliar a força através de 1 Repetição Máxima (1 RM). Foram realizados 3 testes com intervalo de repouso de 2 minutos após a primeira aferição, sendo considerado o maior valor.

Para a realização do teste, o paciente ficou sentado em cadeira com o quadril fletido a 90° e ombros em posição neutra, o cotovelo ficou fletido a 90° com o antebraço em posição neutra e o punho com 0° a 15° de desvio radial, como apresentado na figura 10. A unidade de mensuração é em quilograma (Kgf). A avaliação durou aproximadamente 10 minutos. Seguindo o protocolo utilizado por Kong et al, 2014.



Figura 10: Posicionamento para avaliação da força de preensão manual

FONTE: Acervo do autor, 2016.

As avaliações da circunferência do antebraço, morfologia do vaso e força de preensão manual foram realizadas pelo mesmo avaliador antes e após as intervenções, que estava cegado quanto à randomização dos pacientes para as intervenções e sua realização (KONG et al, 2014).

7.7.3 Protocolo de Intervenção

O protocolo foi desenvolvido no ambulatório de Fisioterapia do HC/UFPE e realizado na modalidade supervisionada (2 vezes por semana em dias alternados em ambulatório, com a supervisão de um instrutor) e não-supervisionada (3 dias da semana em dias alternados ao treinamento em domicílio), com duração total de 8 semanas. Os

pacientes foram distribuídos nos grupos de exercícios com restrição do fluxo sanguíneo (GER) e sem a restrição do fluxo sanguíneo (GE) após a randomização.

Para o GER, os exercícios isométricos e isotônicos concêntricos para os músculos flexores de cotovelo e punho utilizando bola de tênis, halter e handgrip foram realizados com oclusão parcial do fluxo sanguíneo através da restrição do fluxo sanguíneo com tensiômetro (APÊNDICE 7). O GE realizou os mesmos exercícios, porém sem a utilização da restrição do fluxo sanguíneo.

Entre as modalidades de cada exercício foram dados 2 minutos de intervalo.

Protocolo de oclusão parcial para prescrição do torniquete para o tratamento:

A oclusão parcial do fluxo sanguíneo foi determinada na anamnese e induzida pela inflação do tensiômetro sobre a parte superior do braço não dominante com o estetoscópio (3MTM Littmann[®] Classic II SE, USA) posicionado na região medial da prega do cotovelo, para verificação da ausência do pulso arterial. Após o desaparecimento do som, o manguito foi desinsuflado de forma lenta, observando-se o registro pressórico da primeira pulsação arterial, e utilizado 50% desse valor para oclusão da artéria durante os treinamentos. Este valor pressórico foi mantido durante as três modalidades de exercícios em todas as séries, incluindo os 2 minutos de intervalo nos períodos de repouso, de acordo com o protocolo proposto por Loenneke et al, (2015).

O grupo controle realizou os mesmos exercícios que o GER. O tensiômetro foi mantido no braço, porém sem pressão.

Programa de exercícios

Bola de tênis

Para os exercícios com bola de tênis, foram inicialmente realizados 3 séries, de 10 apertos cada, repousando por 1 minutos e retoma a mesma série. Cada aperto teve duração de 3 segundos e descanso de 1 segundo. A cada semana 5 apertos foram acrescentados. Após, foi dado 2 minutos de descanso para a próxima atividade (Figura 11), de acordo com o protocolo modificado proposto por Kong et al, 2014).



Figura 11: Posicionamento para realizar o exercício com bola de tênis

FONTE: Acervo do autor, 2017.

Halter

Os exercícios com o halter foram realizados com carga de forma incremental. Nas duas primeiras semanas os exercícios foram realizados com halter de 1 kg, 2 kg para as duas últimas semanas do primeiro mês e 3 kg para as 4 últimas semanas. O exercício foi realizado através da flexão do cotovelo, com o paciente na posição sentada. Os exercícios constaram de 3 séries de 10 movimentos, realizando flexão do membro durante 3 segundos, seguido de sua extensão durante 2 segundos. Entre cada série de 10 contrações, houve descanso de 60 segundos. Foram dados 2 minutos de descanso ao término desta, antes do início da próxima atividade (figura 12), de acordo com o protocolo modificado proposto por Salimi et al, 2013.



Figura 12: Posicionamento para realizar o exercício com halter

FONTE: Acervo do autor, 2017.

Handgrip

Com o *handgrip*, os exercícios de preensão manual dinâmica foram prescritos com 40% do teste de 1 RM. Foi realizada três séries de 20 contrações por minuto cada. A contração teve duração de 2 segundos seguidos do repouso de 1 segundo (totalizando 60 contrações). No período de adaptação ao exercício, foi permitido que o paciente realizasse o maior número de contrações possível e registrado o tempo de duração do exercício (figura 13), de acordo com os protocolos utilizados por Hunt et al, 2012 e Uy et al, 2013.



Figura 13: Postura para execução do exercício com handgrip

FONTE: Acervo do autor, 2017.

Programa de exercícios em domicílio

Os pacientes foram orientados verbalmente e através de folheto explicativo criado para esse fim (APÊNDICE 5) a realizarem exercícios isométricos com bola de tênis em domicílio (APÊNDICE 7). Foram prescritos 6 séries de 10 apertos uma vez ao dia (início do treino), durante 3 dias da semana, em dias alternados, a cada semana 5 apertos foram acrescentados. Os materiais para os exercícios e um diário de controle para a realização de treinamento foram previamente entregues (APÊNDICE 6) (Quadro 2), de acordo com o proposto por Kong et al, 2014).

Controle do tempo

Para controlar o tempo de realização dos exercícios no ambulatório foi utilizado o programa Free Tabata Timer (www.mediafreeware.com) para notebooks ou sua versão em aplicativo para smartphones e tablets (sistemas Android ou IOS). Este programa registra os tempos de preparo, exercício, descanso, ciclos e séries, através da emissão de sons e imagens diferentes de acordo com cada momento do treinamento (Figura 14).



Figura 14: Interface do programa Free Tabata Timer

FONTE: www.mediafreeware.com

7.7.4 Perda de seguimento

Foi registrada a frequência dos pacientes aos atendimentos em ambulatório e do treinamento em domicílio pelos instrutores. Os pacientes que não realizaram 75% do

programa (quatro faltas), ocorrendo de forma alternada ou 3 três faltas consecutivas seriam desligados do programa e dado como perda de seguimento.

Caso ocorresse internamento hospitalar ou algum outro tipo de falta justificável (falta de recursos para locomoção por residir distante ao local de treinamento) que fosse necessário permanecer afastado do programa por um determinado período de tempo, ao retornar ele retomaria da sessão onde interrompeu. Foi considerada uma perda de 20% da amostra para a análise dos dados. Dos 26 pacientes envolvidos no estudo, 4 não concluíram o treinamento.

7.7.5 Conclusão do programa

O programa de exercícios foi finalizado, para cada paciente, no 3º dia da última semana da realização de procedimentos em domicílio, sendo agendada a reavaliação em sequência.

8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados primariamente nas fichas de avaliações de cada paciente, em seguida foram transferidas para planilhas do tipo Microsoft Office Excel, versão 2010[®] e posteriormente para o software *Statistical Package for Social Science* (SPSS), Chicago, IL, USA, versão 20.0 para Windows para análise estatística.

A análise descritiva foi apresentada através de média e intervalo de confiança de 95% para as variáveis contínuas e distribuição de frequência e percentual para variáveis dicotômicas. A distribuição de normalidade foi realizada, através do teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias através do teste de Levene. Para comparação das variáveis dicotômicas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para comparar o pré e pós-treinamento dos diferentes grupos foi utilizado o teste t de Student pareado e o teste de Wilcoxon para as variáveis dinamometria, velocidade média radial 2 cm, pico de fluxo 10 cm, velocidade média 10 cm, pico de fluxo 20 cm e velocidade média 20 cm. Para comparar o efeito do treinamento intergrupos foi utilizado o teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney. Os dados faltantes das variáveis contínuas foram avaliados utilizando a análise de sensibilidade pelo princípio da intenção de tratar, através do método da última observação (MARSTON; SEDGWICK, 2014). Os testes foram considerados ao nível de significância de 5%.

9 RESULTADOS

Dos 115 pacientes oriundos dos ambulatórios de nefrologia ou vascular do HC/UFPE e elegíveis para o estudo, 31 foram avaliados e destes, 5 foram excluídos, 3 por apresentarem vasos com grande calibre e/ou realizarem trabalhos manuais com cargas excessivas e 2 por apresentarem déficit cognitivo para a realização das atividades, totalizando 26 pacientes que iniciaram o ensaio clínico. Destes, 4 não concluíram o estudo (1 por falecimento, 1 por internamento hospitalar por período prolongado, 1 por dificuldades financeiras e 1 por confecção de FAV durante o período de treinamento), porém estes foram analisados seguindo o princípio da intenção de tratar (Figura 15). O programa foi bem tolerado por todos os pacientes de ambos os grupos, embora, houvesse necessidade de adaptação na primeira sessão após cada ajuste de carga do halter.

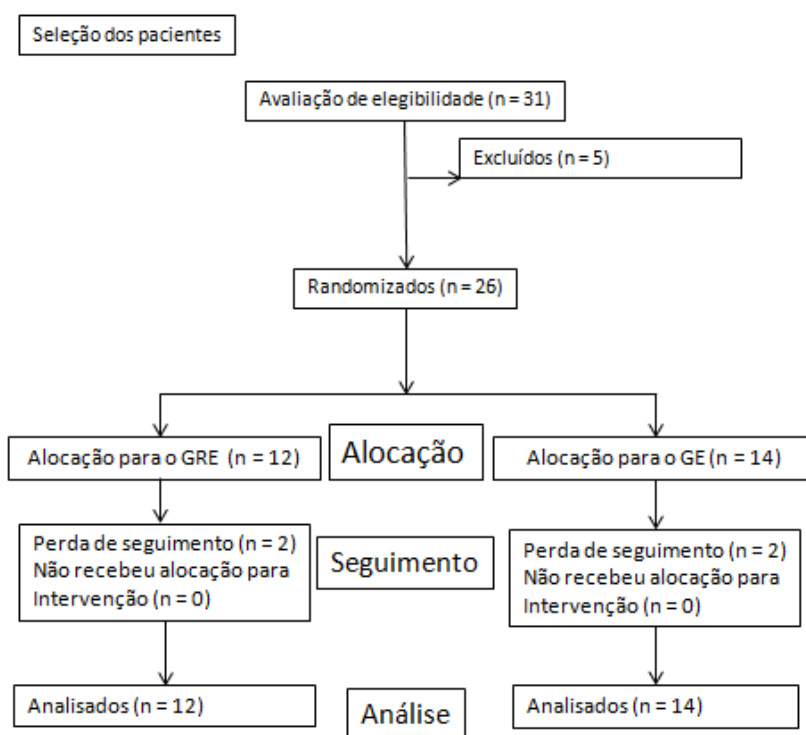


Figura 15: Fluxograma do ensaio clínico, de acordo com o CONSORT (SCHULZ et al, 2010).

Características clínicas

Dos vinte e seis participantes que iniciaram o protocolo, 66,7% eram do sexo masculino no GER e 71,4% do sexo feminino no GE, não havendo diferença entre os

grupos (Tabela 1). As médias de idade foram de $61,33 \pm 7,82$ anos e de $60,14 \pm 10,67$ anos para o GER e o GE e o IMC, de $30,58 \pm 5,91$ Kg/m² e de $28,20 \pm 6,72$ Kg/m² respectivamente. Oitenta e três vírgula três por cento (83,3%) e 71,4% dos pacientes dos grupos GER e GE utilizaram o membro superior esquerdo para a confecção da FAV.

Patologias e estágio da DRC

Os pacientes do grupo GER apresentavam mais hipertensão e diabetes que o grupo GE. De acordo com o estadiamento da DRC, 75% dos pacientes do grupo GER encontravam-se no estágio 5 conservador, enquanto no grupo GE, 64% se encontravam no estágio 4 ($p = 0,045$) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição bidimensional das variáveis qualitativas dos pacientes por grupo.

Variáveis	GER (n = 12)	GE (n = 14)	p valor ¹
	n (%)	n (%)	
Gênero			
Masculino	8 (66,7)	4 (28,6)	0,052
Feminino	4 (33,3)	10 (71,4)	
HAS			
Sim	12 (100)	9 (64,3)	0,042*
Não	0 (0)	5 (35,7)	
DM			
Sim	9 (75)	3 (21,4)	0,006
Não	3 (25)	11 (78,6)	
Doença renal			
Sim	2 (16,7)	7 (50)	0,110*
Não	10 (83,3)	7 (50)	
Estágio da DRC			
4	3 (25)	9 (64,3)	0,045
5	9 (75)	5 (35,7)	
Membro			
Direito	2 (16,7)	4 (28,6)	0,652*

Esquerdo 10 (83,3) 10 (71,4)

GER – grupo de exercício com restrição de fluxo sanguíneo; GE – grupo de exercício sem restrição; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; DM = Diabetes mellitus; DRC= doença renal crônica.- ¹ Teste Qui-quadrado. * Teste exato de Fisher.

Exames laboratoriais, físico e avaliação ultrassonográfica

Os grupos foram comparáveis quanto aos exames laboratoriais (tabela 2), a circunferência de antebraço, a força da preensão manual, o diâmetro de artéria radial e da veia cefálica e o fluxo de artéria radial (tabela 3).

Tabela 2. Características laboratoriais iniciais dos pacientes com DRC por grupos.

Variáveis	GER (n = 12)	GE (n = 14)	p valor ¹
	Média (95%, IC)	Média (95%, IC)	
Ureia (mg/dL)	102,20 (85,86-118,54)	127,97 (102,08-153,87)	0,092
Creatinina (mg/dL)	3,36 (2,89-3,82)	3,84 (2,73-5,15)	0,979 *
Cálcio (mg/dL)	8,82 (8,46-9,18)	9,13 (8,66-9,60)	0,263
Fósforo (mg/dL)	3,79 (3,26-4,31)	4,28 (3,75-4,81)	0,216 *
Sódio (mg/dL)	139,63 (137,65-141,61)	139,31 (136,76-141,86)	0,827
Potássio (mEq/L)	4,89 (4,50-5,27)	5,09 (4,59-5,59)	0,537
Hematócrito (%)	36,22 (33,05-39,39)	35,30 (32,16-38,43)	0,797 *
Hemoglobina (g/dL)	12,20 (10,88-13,51)	11,41 (10,37-12,44)	0,315 *
TFG CKD-EPI (mL/min)	18,51 (15,91-21,12)	15,17 (11,12-19,23)	0,147

GER – grupo de exercício com restrição de fluxo sanguíneo; GE – grupo de exercício sem restrição; TFG = Taxa de filtração glomerular; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration. ¹ Teste t - Student. * Teste de Wilcoxon.

Tabela 3. Características da avaliação física e ultrassonográfica nos grupos GER e GE.

Variáveis	GER (n = 12)	GE (n = 14)	p valor ¹
	Média (95%, IC)	Média (95%, IC)	
Veia cefálica (2 cm)			
Diâmetro (mm)	2,50 (2,05-2,95)	2,71 (2,39-3,02)	0,411
Distensibilidade (mm)	2,55 (2,14-2,97)	2,62 (2,26-2,98)	0,803
Veia cefálica (10 cm)			
Diâmetro (mm)	2,74 (2,16-3,32)	3,06 (2,61-3,51)	0,340
Distensibilidade (mm)	2,69 (2,00-3,15)	3,01 (2,36-3,66)	0,422
Veia cefálica (20 cm)			
Diâmetro (mm)	2,95 (2,28-3,62)	3,40 (2,95-3,86)	0,226
Distensibilidade (mm)	3,05 (2,41-3,70)	3,20 (2,77-3,62)	0,699
Artéria radial (2 cm)			
Diâmetro (mm)	2,53 (2,21-2,85)	2,82 (2,55-3,10)	0,074
PFS (cm/s)	29,52 (20,57-38,46)	34,84 (27,17-42,52)	0,332
Velocidade média (cm/s)	6,93 (3,71-10,14)	8,88 (4,61-13,14)	0,355
Artéria radial (10 cm)			
Diâmetro (mm)	2,59 (2,21-2,96)	2,90 (2,62-3,17)	0,139
PFS (cm/s)	25,18 (18,19-32,17)	29,81 (23,36-36,27)	0,280
Velocidade média (cm/s)	5,71 (2,86-8,57)	7,22 (4,53-9,92)	0,258
Artéria radial (20 cm)			
Diâmetro (mm)	2,93 (2,46-3,39)	3,03 (2,61-3,45)	0,724
PFS (cm/s)	24,27 (18,93-29,61)	34,58 (23,43-45,74)	0,100
Velocidade média (cm/s)	4,59 (2,63-6,54)	7,31 (4,47-10,14)	0,123

Exame físico

Perimetria (cm)	26,27 (24,87-27,67)	25,62 (23,67-27,56)	0,571
Dinamometria (KgF)	26,83 (21,18-32,48)	24,93 (19,76-30,10)	0,394

PFS – Pico de fluxo sistólico; ¹ Teste t para amostras independentes, * Teste de Mann-Whitney.

Diâmetro da veia cefálica

Ao final do estudo, o ganho para o diâmetro da veia cefálica no grupo GER a 2 cm, 10 cm e 20 cm do antebraço treinado foi de 0,20 mm, 0,16 mm e 0,15 mm e para o grupo GE esses valores foram de 0,24 mm, 0,39 mm e 0,17 mm respectivamente. Não foram observadas diferenças entre os grupos quando comparados os resultados pós intervenção (Tabela 4).

Distensibilidade da veia cefálica

Em relação à distensibilidade da veia cefálica, o ganho ao final do programa foi 0,35 mm no segmento a 2 cm no grupo GE. Embora os demais segmentos tenham apresentado ganho, esses não foram significativos. Não foram observadas diferenças entre os grupos quando os resultados finais do treinamento foram comparados (Tabela 4).

Diâmetro da artéria radial

Ao final do estudo, o diâmetro da artéria radial aumentou nos três segmentos para o grupo GER (2 cm, 0,24 mm, $p = 0,005$; 10 cm, 0,26 mm, $p = 0,021$ e 20 cm, 0,18 mm, $p = 0,018$). No GE, esse aumento foi observado nos segmentos 10 cm (0,12 mm, $p = 0,017$) e 20 cm (0,31 mm, $p = 0,026$) (Tabela 5).

Fluxo da artéria radial e velocidade média

Não foram observadas mudanças para o pico de fluxo sistólico e para a velocidade média para ambos os grupos ao final do estudo (Tabela 4).

Força de preensão manual e circunferência do antebraço

O aumento da força de preensão manual ocorreu em 81,82% (18 dos 22) dos pacientes que concluíram o treinamento, no entanto, esse ganho foi maior para o grupo GE (2,36 KgF, $p=0,003$) em relação ao GER (2,25 KgF, $p=0,060$) após o treino. Não foram observadas diferenças entre os grupos quando os resultados obtidos ao final do treinamento foram comparados (Tabela 4).

Em relação a circunferência do antebraço não foram observadas diferenças entre os grupos na análise antes e depois, bem como na comparação entre os resultados obtidos ao final do treinamento (Tabela 4).

Tabela 5. Comparação inter e intra grupos GER e GE quanto a avaliação ultrassonográfica, dinamometria e perimetria, após o treinamento.

Variáveis	GER (n = 12)			GE (n = 14)			
	Média (95%, IC)			Média (95%, IC)			
	Pré	Pós	p intra ¹	Pré	Pós	p intra ¹	p inter ⁴
VC (2 cm)							
Diâmetro (mm)	2,50 (2,05-2,95)	2,70 (2,30-3,11)	0,160	2,71 (2,39-3,02)	2,94 (2,65-3,23)	0,008	0,438
Distensibilidade (mm)	2,55 (2,14-2,97)	2,69 (2,34-3,04)	0,350	2,62 (2,26-2,98)	2,97 (2,74-3,20)	0,020	0,318
VC (10 cm)							
Diâmetro (mm)	2,74 (2,16-3,32)	2,90 (2,30-3,50)	0,204	3,06 (2,61-3,51)	3,45 (3,01-3,88)	0,001	0,189
Distensibilidade (mm)	2,69 (2,00-3,15)	2,81 (2,35-3,27)	0,260	3,01 (2,36-3,66)	3,41 (2,94-3,88)	0,060	0,061
VC (20 cm)							
Diâmetro (mm)	2,95 (2,28-3,62)	3,10 (2,46-3,74)	0,332	3,40 (2,95-3,86)	3,57 (3,08-4,05)	0,237	0,206
Distensibilidade (mm)	3,05 (2,41-3,70)	2,90 (2,26-3,53)	0,258	3,20 (2,77-3,62)	3,52 (3,12-3,93)	0,061	0,074
AR (2 cm)							
Diâmetro	2,53 (2,21-2,85)	2,77 (2,50-3,04)	0,005	2,82 (2,55-3,10)	2,95 (2,64-3,26)	0,081	0,358
PFS (cm/s)	29,52 (20,57-38,46)	30,06 (20,26-39,86)	0,868	34,84 (27,17-42,52)	35,30 (30,62-39,98)	0,902	0,279
VM (cm/s)	6,93 (3,71-10,14)	7,89 (4,14-11,65)	0,538	8,88 (4,61-13,14)	10,13 (7,04-13,23)	0,530	0,321
AR (10 cm)							
Diâmetro	2,59 (2,21-2,96)	2,85 (2,42-3,29)	0,021	2,90 (2,62-3,17)	3,02 (2,75-3,29)	0,017	0,205
PFS (cm/s)	25,18 (18,19-32,17)	27,62 (18,50-36,75)	0,388	29,81 (23,36-36,27)	31,93 (27,17-36,69)	0,404	0,150

VM (cm/s)	5,71 (2,86-8,57)	6,27 (3,80-8,75)	0,721	7,22 (4,53-9,92)	7,75 (5,08-10,42)	0,766	0,393
AR (20 cm)							
Diâmetro	2,93 (2,46-3,39)	3,11 (2,69-3,53)	0,018	3,03 (2,61-3,45)	3,34 (3,05-3,63)	0,026	0,331
PFS (cm/s)	24,27 (18,93-29,61)	32,43 (18,34-46,52)	0,139	34,58 (23,43-45,74)	36,03 (26,47-45,59)	0,759	0,341
VM (cm/s)	4,59 (2,63-6,54)	12,21 (-3,68-28,12)	0,575	7,31 (4,47-10,14)	9,66 (5,44-13,88)	0,390	0,258
Exame físico							
Perimetria (cm)	26,27 (24,87-27,67)	26,49 (25,13-27,85)	0,228	25,62 (23,67-27,56)	25,84 (24,11-27,57)	0,216	0,538
Dinamometria (KgF)	26,83 (21,18-32,48)	29,08 (23,86-34,30)	0,060	24,93 (19,76-30,10)	27,29 (22,11-32,46)	0,003	0,302

AR – Artéria radial; VC – Veia cefálica; PFS – Pico de fluxo sistólico; VM – velocidade média; ¹ Testes t de Student pareado, ² Teste de Wilcoxon. ³ Teste T para amostras independentes, ⁴ Mann-Whitney.

10 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro a utilizar a associação entre o treinamento físico e a RFS para os músculos do antebraço em pacientes com DRC com indicação de FAV. Observamos que os grupos que realizaram os exercícios com e sem a restrição do fluxo sanguíneo apresentaram ganhos sobre os diâmetros dos vasos após o treinamento, no entanto, não foram verificadas diferenças entre eles quando os desfechos finais de cada grupo foram comparados.

O grupo que realizou o treinamento sem a RFS apresentou aumento nos segmentos proximais da veia cefálica e distais da artéria radial, enquanto o grupo com RFS apresentou aumento do diâmetro da artéria radial em todos os segmentos. A força de preensão manual aumentou no grupo sem a RFS. Não foram observadas mudanças em relação ao fluxo, nem constatada superioridade do uso da RFS em relação ao treinamento convencional.

O presente estudo utilizou 50% do valor da pressão arterial sistólica e 40% da contração voluntária máxima (CVM), para a prescrição dos exercícios com a RFS e talvez esse valor tenha sido insuficiente para produzir ganhos maiores sobre os desfechos avaliados quando comparada ao treinamento convencional antes da confecção da FAV. Loenneke et al (2015), utilizou em indivíduos saudáveis utilizando 3 diferentes níveis de RFS e observaram respostas agudas maximizadas quando o treinamento foi desenvolvido com pressões de 40 e 50% da oclusão arterial e 30% da CVM, no entanto, não foram observadas alterações quando a oclusão foi utilizada a 60%.

Mesmo considerando que o protocolo com RFS proporcionou ganhos semelhantes ao exercício convencional, sua viabilidade clínica se explica através da redução do tempo de duração da sessão do treino quando comparada ao exercício convencional, devido a ocorrência de fadiga muscular e de recrutamento de fibras musculares (LOENNEKE et al, 2011).

Diâmetro da veia cefálica

O aumento do diâmetro da veia cefálica foi observado no grupo que realizou o treinamento sem RFS, semelhante ao encontrado no estudo de Rus et al, (2005), que realizaram exercícios isométricos em pacientes em hemodiálise e nos estudos de Kumar et

al (2010) e de Uy et al (2013), tendo esses últimos realizado o treinamento antes da realização da FAV.

A nossa hipótese para os resultados apresentados é a de que o treinamento prolongado com a oclusão vascular pode reduzir as adaptações decorrentes do treinamento físico, apresentando aumento significativo com o mesmo protocolo sem a RFS, a semelhança do estudo de Tinken et al. (2010), que verificaram comportamento similar ao nosso. De forma semelhante Credeur et al. (2010) verificaram após 4 semanas de treinamento de preensão manual redução de aproximadamente 30% na dilatação mediada pelo fluxo combinado com a RFS, enquanto o braço que realizou apenas exercício obteve aumento de cerca de 24%. Estes resultados são atribuídos principalmente as alterações agudas no padrão de fluxo sanguíneo na utilização do manguito, que atenua ou impede o aumento nos componentes do fluxo sanguíneo (NAYLOR et al., 2011; TINKEN et al., 2009).

Outro fator que pode ter impossibilitado resultados mais satisfatórios para o diâmetro da veia cefálica em todos os segmentos no grupo com RFS pode ter sido a diminuição dos níveis de deposição de óxido nítrico devido à disfunção endotelial (ANNUK et al, 2001), que não foi mensurada em nosso estudo. O mecanismo está relacionado à marcadores de estresse oxidativo, que modulam a função endotelial mediante a regulação da formação de caveolae, expressão da síntese ON no endotélio e as interações endoteliais de ON sintase caveolina, que impossibilitam a dilatação proporcionada pelo óxido nítrico (PETERSON et al. 1999).

Outro ponto a ser considerado quanto aos resultados obtidos no grupo que utilizou a RFS diz respeito a presença de hipertensão e diabetes mellitus na grande maioria dos pacientes desse grupo. Sabe-se que no diabetes, o aumento da hemoglobina glicosilada resulta no aumento da geração de ânions superóxido, influenciando negativamente na ação do ON (CERIELLO et al, 1990). Henning e Chow (1988) sugerem que os produtos de peroxidação lipídica, hidroperóxidos lipídicos, agredem diretamente as células endoteliais e causam disfunções na membrana. Estas patologias estão presentes em grande parte dos pacientes com DRC, havendo associação desta com o aumento do estresse oxidativo e a função prejudicada das células endoteliais (ANNUK et al, 2001).

A RFS foi capaz de aumentar os diâmetros da artéria radial e isso pode ter sido decorrente da geração do fluxo turbulento no curso do fluxo do sangue no vaso, que na artéria é localizada distalmente em relação ao posicionamento do tensiômetro no

antebraço. O aumento na tensão de cisalhamento, seguida do aumento na deposição do ON produzido pelo endotélio na camada média da artéria, causa aumento do diâmetro devido a dilatação da parede decorrente da deposição do ON (ARNALA et al, 1999).

De acordo com Padilla et al (2011), é esperado o aumento na deposição de ON até as quatro primeiras semanas de treinamento e após esse período, ocorre redução dessa concentração, com redução proporcional da dilatação do vaso à longo prazo. Se esse evento ocorre de fato, programas de exercício com esta finalidade necessitam ser revistos quanto a sua duração, uma vez que períodos maiores não resultarão em acréscimos no diâmetro desses vasos.

Distensibilidade da veia

Após o término do treinamento foi observado que os dois grupos não diferiram entre si, não havendo aumento da distensibilidade para o grupo com RFS. A aplicação da oclusão vascular durante o treinamento reduz possíveis ganhos decorrentes do exercício isolado quando realizado por períodos prolongados (TINKEN et al. (2010), por que sua utilização limita o aumento dos componentes do fluxo sanguíneo devido às alterações agudas no padrão de fluxo sanguíneo proporcionadas pela restrição (NAYLOR et al., 2011).

O fato do grupo sem restrição ter aumentado o diâmetro no segmento distal do antebraço quando o exercício foi realizado sem RFS, pode ser atribuído aos valores médios pré-treinamento nesse segmento, que eram reduzidos aos preconizados para a confecção da FAV (VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006). Isto possibilitou o aumento de seu diâmetro no local apresentado, em contrapartida, as regiões mais proximais do antebraço apresentaram maiores calibres, com isto dificultou a alteração do diâmetro após o treino.

Diâmetro da artéria radial

O aumento do diâmetro da artéria radial nos três segmentos no grupo RFS ocorreu a semelhança do estudo de RUS et al (2005), embora nosso estudo tenha associado o exercício e a RFS simultaneamente, diferentemente do estudo desses autores que só utilizaram o exercício isométrico. Kumar et al, (2010) também observaram aumento das

artérias radial e braquial utilizando apenas exercícios isométricos em um programa de exercício de 4 semanas em pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, enquanto Rus et al (2005), realizando apenas a compressão intermitente em pacientes com DRC em programa de hemodiálise, seis vezes ao dia por 1,5 minutos durante 8 semanas, não observaram alterações no diâmetro arterial. Nosso estudo comprovou que a associação entre o exercício e a RFS foi eficaz para o aumento da artéria radial nesses pacientes.

Possivelmente, esse fato tenha ocorrido no grupo com RFS devido a hiperemia reativa causada pela oclusão do antebraço durante o exercício, levando a dilatação mediada pelo fluxo endotélio-dependente (PYKE; TSCHAKOVSKY, 2005).

No entanto, no grupo sem a RFS, esse aumento foi observado nos segmentos proximais (10cm e 20cm), possivelmente porque, na realização do exercício o fluxo sanguíneo tenha maior concentração no ventre das fibras dos músculos flexores do punho, localizado do terço proximal do antebraço, onde se concentram as fibras musculares.

Os efeitos mais proximais no grupo sem RFS pode ter ocorrido em função da ação do exercício sobre a parede do vaso (THIJSEN et al, 2012). Estudo anterior demonstrou que a realização do exercício isométrico em punho pode levar a pequena, mas significativa redução da espessura da parede das artérias periféricas em pessoas saudáveis ou pacientes com fatores de risco cardiovasculares (THIJSEN et al, 2011). Estes dados são benéficos aos pacientes candidatos à confecção da FAV, levando-se em consideração que na realização do exercício ocorre o aumento do fluxo sanguíneo seguido do aumento do raio do vaso no local treinado. Pode ter ocorrido a redução da espessura no segmento distal do vaso no antebraço, aumentando seu raio, porém não tenha sido percebido na avaliação ultrassonográfica, sendo observado este aumento nos segmentos proximais, em que houve além da redução da espessura da parede, uma maior dilatação do vaso e aumento do diâmetro (GREEN et al, 2010; DINENNO et al, 2001).

Outro aspecto a ser considerado em relação ao exercício realizado com a RFS é o recrutamento mais rápido de fibras musculares em relação ao treino convencional (YASUDA et al, 2010) e, seu favorecimento na utilização de cargas de baixa intensidade para os exercícios isométricos, possibilitando a produção de resultados semelhantes quando utilizado maiores cargas, apresentando melhor aceitação por parte do paciente (LOENNEKE et al, 2015).

Fluxo da artéria radial

Não foram observados alterações de fluxo em nenhum dos grupos estudados, a semelhança do observado no estudo de Rus et al (2005). Lockhart et al, (2004) relataram em seu estudo que estes não são os fatores principais para o sucesso da maturação da FAV. De acordo com esses autores, o diâmetro da veia é o único preditor independente para a maturação da fístula.

Força de preensão manual

Embora os resultados apresentados não tenham sido satisfatórios para o grupo com restrição, a associação da RFS com o treinamento de baixa intensidade proporciona os mesmos ganhos que o treino de força convencional utilizando cargas elevadas, aumentando a resistência, a fosforilação e a síntese de proteínas musculares e uma maior força (LOENNEKE et al, 2015; FUJITA et al, 2007). Este tipo de treino parece ser o mais adequado para pacientes com DRC, que habitualmente toleram mal programas de exercício de maior intensidade, uma vez que a redução de massa muscular apresentada por esses pacientes se agrava com o estadiamento da doença e consequentemente, menores ganhos poderão ser observados ao final de um programa de treinamento em relação a indivíduos saudáveis (LECKER et al, 2006).

As diferenças de gênero na composição dos grupos GER e GE podem ter contribuído para os achados de nosso estudo. Devido ao fato do grupo GER ter sido constituído mais por homens, diferentemente do grupo GE (mais mulheres), essa diferença pode ter influenciado a força muscular. Considerando que as mulheres tendem a ter menor proporção de tecido magro distribuído na parte superior do corpo (MILLER et al, 1993) e o treinamento realizado potencializado a força nesse grupo, diferentemente dos homens, que já apresentam níveis de força superiores nos membros, quando comparados ao final do estudo, essas mudanças tenham sido insuficientes para observar melhora.

O estudo de Kong et al (2014) apresentou ganhos semelhantes ao nosso estudo, no entanto, seus pacientes já haviam confeccionado a FAV recentemente e realizaram exercícios isométricos. No estudo de Kuge et al (2015) , o aumento da força muscular foi obtida através de exercício isométrico associado a oclusão arterial a 60% da contração muscular máxima nos pacientes que realizavam hemodiálise, diferentemente de nosso estudo.

Em se tratando de força muscular no paciente com DRC, é necessário observar a presença de sarcopenia urêmica, processo de perda de massa muscular progressiva e cumulativa na DRC (FAHAL, 2014). Quanto maior a perda da função renal, maior o risco de sarcopenia, com potencial redução da área de seção transversa do músculo com consequente perda da capacidade funcional (MCINTYRE et al, 2006). Se a esta condição se associa a presença de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus, como observado em nosso estudo, a força muscular pode não ter tido resposta satisfatória. (FOLEY et al, 2007).

Circunferência do antebraço

A circunferência do antebraço não sofreu mudanças ao final de nosso estudo, embora Rus et al (2005) e Kong et al (2014) tenham verificado, através de mensurações realizadas através de fita métrica. Acreditamos que a não alteração na circunferência após o treino possa ser atribuída a ocorrência de redução de tecido adiposo local com o treinamento (THOMPSON et al, 2012), e provavelmente tenha havido incremento no recrutamento de fibras musculares.

Segurança no emprego do treino com RFS

Não foram constatadas queixas durante o período de treinamento com o uso da RFS em nosso estudo. Embora não tenhamos detectado queixas ou intercorrências, o levantamento realizado por Nakajima et al (2006) encontram como ocorrências mais frequentes quanto ao uso da RFS, hematomas subcutâneos na localização do manguito (13,1%), dormência (1,3%), tontura (0,3%) e trombose venosa (0,06%) em mais de 30.000 sessões, em diferentes populações. (NAKAJIMA et al, 2007).

Limitações

O presente estudo apresentou algumas limitações a serem consideradas. As perdas de seguimento do estudo foram relativas a gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes com DRC, que exigiram internamento, confecção da FAV antes do término do estudo e morte por complicações clínicas, indicando com isso as repercussões da doença e sua morbidade, chamando atenção para que a indicação da FAV possa ser pensada pela equipe o mais precocemente possível.

Por se tratar do primeiro estudo a combinar o uso do exercício associado a RFS antes da confecção da FAV em pacientes nos estágios 4 e 5 da DRC, sugerimos que outros estudos possam ser desenvolvidos a fim de reproduzir esse protocolo e avaliar as variáveis mensuradas de forma comparativa com o membro contralateral.

Deve-se considerar também, para estudos posteriores, a necessidade de seguimento desses pacientes a fim de se observar o possível desenvolvimento de complicações decorrentes do treino com RFS ou após a confecção da FAV. Até o momento em que esses pacientes foram acompanhados, não foram verificados nenhuma intercorrência.

11 CONCLUSÃO

A realização treinamento físico no período de 8 semanas em associação a RFS foi tão eficaz quanto a realização do exercício convencional para o antebraço de pacientes candidatos a confecção da FAV, no entanto, não demonstrou superioridade em relação ao protocolo apenas de exercício.

A RFS aumentou o diâmetro da artéria radial em todos os segmentos do antebraço, sem alterar o diâmetro da veia cefálica e o fluxo da artéria radial. O exercício isolado aumentou o diâmetro nos segmentos distais da veia cefálica e proximais da artéria radial e a força de preensão manual.

REFERÊNCIAS

- ABE, T.; KEARNS, C.F.; SATO, Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. **J Appl Physiol**, v. 100, n. 5, p. 1460–1466. 2006.
- ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, p. 687–708. 2009.
- AL-JAISHI, A.A.; OLIVER, M.J.; THOMAS, S.M., et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 63, n. 3, p. 464–478. 2014.
- ALLEN, J.D.; GEAGHAN, J.P.; GREENWAY, F. et al. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 5, p. 847–853. 2003.
- ALOMARI, M.A.; WELSCH, M.A. Regional changes in reactive hyperemic blood flow during exercise training: time-course adaptations. **Dyn Med**, v. 6, n. 1, p. 1–6. 2007.
- ANNUK, M. et al. Oxidative Stress and Endothelial Function in Chronic Renal Failure. **J Am Soc Nephrol**, v. 12, p. 2747–2752, 2001.
- ARER, I.M., YABANOGLU, H. Impact of surgeon factor on radiocephalic fistula patency rates. **Annals of Medicine and Surgery**, V. 5, n. 1, p. 86 a 89. 2016.
- ARNALA, J.F.; DINH-XUANB, A.T.; PUEYOC, M. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. **Cell. Mol. Life Sci**, v. 55, p. 1078–1087. 1999.
- BELLINGHERI, G.; RICCIARDI, B.; COSTANTINO, G., et al. Exhaustion of vascular endowment in hemodialysis: proposal for a permanent inlet access. **Int J Artif Organs**, v. 21, n. 4, p. 201–204. 1998.
- BEN DRISS, A.; BENESSIANO, J.; POITEVIN, P. et al. Arterial expansive remodeling induced by high flow rates. **Am J Physiol**, v. 272, p. H851–H858. 1997.
- BENDER, M.H.; BRUYNINCKX, C.M.; GERLAG, P.G. The brachiocephalic elbow fistula: a useful alternative angioaccess for permanent hemodialysis. **J Vasc Surg**, v. 20, n. 5, p. 808–813. 1994.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il.
- BROWN, P.W.G. Preoperative Radiological Assessment for Vascular Access. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 31, n. 1, p. 64–69. 2006.

CASTIER, Y.; BRANDES, R.P.; LESECHE, G. et al. p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling. **Circ Res**, v. 97, p. 533–540. 2005.

CERIELLO, A.; QUATRARO, A.; CARETTA, F. et al. Evidence for a possible role of oxygen free radicals in the abnormal functional arterial vasomotion in insulin dependent diabetes. **Diabetes Metab**, v. 16, p. 318–322. 1990.

CHEMLA, E., et al. Arteriovenous fistula construction with the VasQ™ external support device: a pilot study. **J Vasc Access**. v. 17, n. 3, p. 243-248. 2016.

CHEUNG, W.W.; PAIK, K.H.; MAK, R.H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, v. 25, p. 711–24. 2010.

COHEN, A.B.; DAGLI, M.; STAVROPOULOS, S.W.J.R., et al. Silicone and polyurethane tunneled infusion catheters: a comparison of durability and breakage rates. **J Vasc Interv Radiol**. v. 22, n. 5, p. 638–641. 2011.

CORPATAUX, J.M. et al. Low-pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia – Cimino haemodialysis access. **Nephrology Dialysis transplantation**. v. 17, n. 1, p. 1057–1062, 2002.

CORRETTI, M.C., et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. **JACC**, v. 39, n. 2, p. 257–65. 2002.

CREDEUR, D.P.; HOLLIS, B.C.; WELSCH, M.A. Effects of handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilation. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 42, n. 7, p. 1296–302, 2010.

DAMMERS, R; TORDOIR, J.H.; KOOMAN, J.P. et al. The effect of flow changes on the arterial system proximal to an arteriovenous fistula for hemodialysis. **Ultrasound Med Biol**, v. 31, p. 1327–1333. 2005.

DINENNO, F.A.; TANAKA, H.; MONAHAN, K.D., et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. **J. Physiol**, v. 534, n. 287–295. 2001.

DAVIDSON, I. et al. A patient centered decision making dialysis access algorithm. **J Vasc Access**. v. 8, n. 1, p. 59–68. 2007.

DAVIDSON, I.J.; CAVA-BARTSCH, C. Basilic Vein Transposition. A case report with contra-lateral removal of a large A-V fistula. **J Vasc Access**. v. 6, n. 1, p. 49-61. 2005.

DEMBER, L.M.; BECK, G.J.; ALLON M, et al. Dialysis Access Consortium Study Group. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. **JAMA**. v. 299, n. 18, p. 2164-2171. 2008.

DIXON, B.S. Why don't fistulas mature? **Kidney international**, v. 70, n. 8, p. 1413–22, out. 2006.

DOESSING, S., et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. **J Physiol**, v. 588, n. 341–51. 2010.

DU, J., et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. **J Clin Invest**, v. 113, p. 115–123, 2004.

DUNCAN, H.; FERGUSON, L.; FARIS, I. Incidence of the radial steal syndrome in patients with Brescia fistula for hemodialysis: its clinical significance. **J Vasc Surg**; v. 4, p. 144–147. 1986.

EGGERS, P.; MILAM, R.. Trends in vascular access procedures and expenditures in Medicare's ESRD program, in Henry ML (ed): Vascular Access for Hemodialysis-VII. **Gore**, p. 133–143, 2001.

ENDEMANN, D.H; SCHIFFRIN, E.L. Endothelial Dysfunction. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, p. 1983–1992, 2004.

ENDO, T. et al. Role of Nitric Oxide in Exercise-Induced Vasodilation of the Forearm. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 2886-2890. 1994.

FAHAL, I.H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. **Nephrol Dial Transplant**, v. 29, p. 1655-65. 2014.

FAUL, F. et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. **Behavior research methods**, v. 41, n. 4, p. 1149–1160, 2009.

FELDMAN, H.I.; KOBRIN, S.; WASSERSTEIN, A. Hemodialysis vascular access morbidity. **J Am Soc Nephrol**, v. 7, p. 523–535, 1996;

FOLEY, R.N.; WANG, C.; ISHANI, A. et al. Kidney Function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. **Am J Nephrol**, v. 27, n. 279-86. 2007.

FRANCH, H.A.; PRICE, S.R. Molecular signaling pathways regulating muscle proteolysis during atrophy. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 8, p. 271–275. 2005.

FUJITA, S. et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 903-10. 2007.

GAENZER, H. et al. Flow-Mediated Vasodilation of the Femoral and Brachial Artery Induced by Exercise in Healthy Nonsmoking and Smoking Men. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 5, p. 1313–1319, 2001.

GALIS, Z.S.; KHATRI, J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. **Circ Res**, v. 90, n.1, p. 251–262. 2002.

GEENEN, I.L. Nitric Oxide Resistance Reduces Arteriovenous Fistula Maturation in Chronic Kidney Disease in Rats. **Plos One**, p. 1-17. 2016.

GIRERD, X.; LONDON, G.; BOUTOUYRIE, P. et al. Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. **Hypertension**, v. 27, p. 799–803, 1996.

GOMES, M.D. et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. **Proc Natl Acad Sci**, v. 98, n. 14440–14445, 2001.

GREEN, D.J., et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. **J Physiol**, v. 561, n. 1, p. 1–25. 2013.

GREEN, D.J.; MAIORANA, A.; O'DRISCOLL, G. et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. **J Physiol**, v. 561 (Pt 1), p. 1–25. 2004.

GREEN, D. J., et al. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. **Atherosclerosis**, 210, 525–530. 2010.

GRUSS VERGARA, E. et al. Seguimiento prospectivo del acceso vascular en hemodiálisis mediante un equipo multidisciplinar. **Nefrologia**, v. 26, n. 6, p. 703–710, 2006.

HARRIS, R.A. et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation: a tutorial. **hypertension**, v. 55, n. 5, p. 1075–1085. 2010.

HERNANDEZ, D. et al. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: Natural history and risk factors. **J Am Soc Nephrol**, v. 9, n. 1507-10, 1998.

HENNING, B.; CHOW, C.K. Lipid peroxidation and endothelial cell injury: Implications in atherosclerosis. **Free Radic Biol Med**, v. 4, p. 9–106. 1988.

HUNT, J.E.A.; WALTON, L.A.; FERGUSON, R.A. Brachial artery modifications to blood flow-restricted handgrip training and detraining. **J Appl Physiol**, v. 112, n. 1, p. 956–961, 2012.

JOANNIDES, R.; HAEFELI, W.E.; LINDER, L; et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. **Circulation**, v. 91, p. 1314–9. 1995.

JONES, C.H. et al. Assessment of nutritional status in CAPD patients: serum albumin is not a useful measure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 12, p. 1406–1413, 1997.

JUNIOR, G.F.A. et al. As alterações ultrassonográficas na veia axilar de portadoras de linfedema pós-mastectomia. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 42, n. 2, p. 081-092. 2015.

KONG, S. et al The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. **Ann Rehabil Med**, v. 38, n. 5, p. 648-657. 2014.

KONNER, K.; NONNAST-DANIEL, B.; RITZ, E. The Arteriovenous Fistula. **J Am Soc Nephrol**. v. 14, n. 1, p. 1669–1680, 2003.

KORKUT, A.K.; KOSEM, M. Superficialization of the basilic vein technique in brachio basilic arteriovenous fistula: Surgical experience of 350 cases during 4 years period. **Annals of Vascular Surgery**, v. 24, n. 6, p. 762–767, 2010.

KOUFAKI, P.; MERCER, T.H.; NAISH, P.F. Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 22, n. 115–124, 2002.

KRAEMER, W.J.; RATAMESS, N.A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Med**, v. 35, p. 339–61. 2005.

KUGE, N.; SUZUKI, T.; ISOYAMA, S. Does Handgrip Exercise Training Increase Forearm Ischemic Vasodilator Responses in Patients Receiving Hemodialysis? **Tohoku J. Exp. Med**, v. 207, n. 4, p. 303-12, 2005.

KUMAR, S., et al. Influence of muscle training on resting blood flow and forearm vessel diameter in patients with chronic renal failure. **British Journal of Surgery**, v. 97, n. 1, p. 835–838. 2010.

LECKER, S.H. et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. **FASEB J**, v. 18, p. 39–51, 2004.

LECKER, S.H.; GOLDBERG, A.L.; MITCH, W.E. Protein Degradation by the Ubiquitin–Proteasome Pathway in Normal and Disease States. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, n. 7, p. 1807–19, 2006.

LIVINGSTON, C.K.; POTTS, J.R. Upper arm arteriovenous fistulas as a reliable access alternative for patients requiring chronic hemodialysis. **Am Surg**, v. 65, n. 11, p. 1038–1042. 1999.

LOCKHART, M.E.; ROBBIN, M.L.; ALLON, M. Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. **J Ultrasound Med**, v. 23, n. 1, p. 161–168, 2004.

LOENNEKE, B.S.; PUJOL, T.J. The Use of Occlusion Training to Produce Muscle **Hypertrophy**, v. 0, n. 0, p. 1-8, 2009.

LOENNEKE J.P.; FAHS C.A.; WILSON J.M. et al. Blood flow restriction: The metabolite/volume threshold theory. **Medical Hypotheses**, v. 77, p. 748–752. 2011.

LOENNEKE, J.P. et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. **Muscle Nerve**, v. 51, n. 1, p. 713–721, 2015.

LOMONTE, C. et al. Is There a Place for Duplex Screening of the Brachial Artery in the Maturation of Arteriovenous Fistulas? **Seminars in Dialysis**. v. 18, n. 3, p. 243–246, 2005.

LOURENÇO, R.A.; VERAS, R.P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Públ**, v. 40, n. 4, p. 712-719. 2006.

MADARAME, H.; NEYA, M.; OCHI, E.; NAKAZATO, K. et al. Cross-transfer effects of resistance training with blood flow restriction. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, p. 258–63. 2008.

MAGACHO, E.J.C.; BASTOS, Â.C.P. Nomograma para a Estimação da Taxa de Filtração Glomerular baseado na Fórmula CKD-EPI. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 3, p. 313–315, 2012.

MALOVRH, M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 13, n. 1, p. 125–129. 1998.

MARSTON, L.; SEDGWICK, P. Randomised controlled trials: missing data. **BMJ**, v. 349. 2014.

MCINTYRE, C.W.; SELBY, N.M.; SIGRIST, M., et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 2210-2216. 2006.

MCGROGAN, D.G. et al. Preserving arteriovenous fistula outcomes during surgical training. **J Vasc Access**. v. 15, n. 6, p. 474-480. 2014.

MILLER, J.C. Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 263, n. 1, p. H103-H108. 1992.

MILLER, A.E. et al. Gender differences in strength and muscle fiber characteristics. **European journal of theoretical physiology and occupational physiology**, v 66, n. 3, p. 254-62. 1993.

MIURA, H.; WACHTEL, R.E.; LIU, Y., et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2₊)-activated K(+) channels. **Circulation**, v. 103, p. 1992–8. 2001.

MOYNA, N.M.; THOMPSON, P.D. The effect of physical activity on endothelial function in man. **Acta Physiol Scand**, v. 180, p. 113–123. 2004.

MYER, R.A. Does blood flow restriction enhance hypertrophic signaling in skeletal muscle? **J Appl Physiol**, v. 100, n. 5, p. 1443–1444. 2006.

NATH, K.A.; KANAKIRIYA, S.K.; GRANDE, J.P. et al. Increased venous proinflammatory gene expression and intimal hyperplasia in an aorto-caval fistula model in the rat. **Am J Pathol**, v. 162, p. 2079–2090. 2003.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI: Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, And Stratification. **Am j kidney dis**, v. 39 (2 supl 1), p. 1–266. 2002.

NAKAJIMA, T.; KURANO, M.; IIDA, H., et al. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey, **Int. J**, v. 2, p. 5-13. 2006.

NAKAJIMA, T.; TAKANO, H.; KURANO, M. et al. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. **Int J KAATSU Training Re**, v. 3, p. 11–20. 2007.

NAYLOR, L. H.; CARTER, H.; FITZSIMONS, M. G., et al. Repeated increases in blood flow, independent of exercise, enhance conduit artery vasodilator function in humans. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, v. 300, n. 2, p. H664-669, 2011.

NICOLE, A.G; TRONCHIN, D.M.R. Indicators for evaluating the vascular access of users in hemodialysis. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 1, p. 206-14. 2011.

NIEBAUER, J.; COOKE, J.P. Cardiovascular Effects of Exercise: Role of Endothelial Shear Stress. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 1, p. 1652– 60. 1996.

PADILLA, J. et al. Vascular Effects of Exercise: Endothelial Adaptations Beyond Active Muscle Beds. **Physiology**, v. 26, p. 132-145, 2011.

PETERSON, T.E.; POPPA, V.; UEBA, H., et al. Opposing effects of reactive oxygen species and cholesterol on endothelial nitric oxide synthase and endothelial cell caveolae. **Circ Res**, v. 85, p. 29–37. 1999.

PETITJEAN, P. et al. The dilemma of the last vascular access. **Nephrologie**, v. 22, n. 1, p. 461-4, 2001.

PHILLIPS, S.M. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). **Appl Physiol Nutr Meta**, v. 34, p. 403–10. 2009.

PEREIRA, E.R.S; PEREIRA, A.C; ANDRADE G.B, et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **J Bras Nefrol**. v. 38, n. 1, p. 22-30. 2016.

POLO, J.R.; VÁZQUEZ, R.; POLO, J., et al. Brachiocephalic jump graft fistula: an alternative for dialysis use of elbow crease veins. **Am J Kidney Dis**. V. 33, n. 5, p. 904–909. 1999.

PYKE, K.E.; TSCHAKOVSKY, M.E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. **J Physiol** v. 15, n. 568 (pt. 2), p. 357–69, 2005.

REMUZZI, A.; ENE-IORDACHE, B.; MOSCONI, L. et al. Radial artery wall shear stress evaluation in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access. **Biorheology**, v. 40, p. 423–430. 2003.

RESNICK, N.; YAHAV, H.; SHAY-SALIT, A. et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. **Prog Biophys Mol Biol**, v. 81, p. 177–199. 2003.

RIELLA, M.C. Hemodiálise. In: RIELLA, M. C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 869-907.

RUS, R. et al. Effects of Handgrip Training and Intermittent Compression of Upper Arm Veins on Forearm Vessels in Patients With Endstage Renal Failure, **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 9, n. 3, p. 241–4. 2005.

RUS, R. et al. Effect of intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal disease. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 1, p. 275–280, 2005.

SAKKAS, G.K. et al Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, p.1854–1861, 2003.

SAKKAS, G.K. et al. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, p. 2074–2081, 2003.

SALA, E. et al. Impaired muscle oxygen transfer in patients with chronic renal failure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 280, p. R1240–R1248, 2001.

SALIMI, R. et al. M. Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. **J Vasc Access**, v. 14, n. 3, p. 239-244. 2013.

SANTORO, D. et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**. v. 7, n. 1, p. 281–294. 2014.

SANTORO, D.; SAVICA, V.; BELLINGHERI, G. Vascular access for hemodialysis and cardiovascular complications. **Minerva Urol Nefrol**. v. 62, n. 1, p. 81–85. 2010.

SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D.G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Trials**, v. 11, n. 32. 2010

SILVA, et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. **J Vasc Surg**, v. 27, n. 1, p. 302-7. 1998.

SIVANESAN, S.; HOW, T.V.; BAKRAN, A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access. **Nephrol Dial Transplant**, v. 13, p. 3108–3110. 1998.

SIVANESAN, S.; HOW, T.V.; BLACK, R.A. et al. Flow patterns in the radiocephalic arteriovenous fistula: an in vitro study. **J Biomech**, v. 32, p. 915–925. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, V. 95, n. 1 supl.1, p. 1-51. 2010.

SOLID, C.A.; CARLIN, C. Timing of Arteriovenous Fistula Placement and Medicare Costs during Dialysis Initiation. **Am J Nephrol**. v. 35, n. 1, p. 498–508. 2012.

STEHMAN-BREEN C.O.; SHERRARD, D.J.; GILLEN, D et al. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. **Kidney Int**. v. 57, n. 2, p. 639–645. 2000.

SUGA, T. et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. **J Appl Physiol**, v. 106, n. 4, p. 1119–1124. 2009.

TAKARADA, Y., et al. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. **J Appl Physiol**, v. 88, p. 61–5. 2000.

THIJSEN, D.H.; CABLE, N.T.; GREEN D.J. Review: Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. **Clinical Science**, v. 122, 311–322. 2012.

THIJSEN, D.H.; DAWSON, E.A.; VAN DEN MUNCKHOF, I.C., et al. Exercise-mediated changes in conduit artery wall thickness in humans: role of shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, v. 301, H241–H246. 2011.

THOMPSON, D. et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. **physiol rev**, v. 92, p. 157–191. 2012.

THRUSH, A.; HARTSHORNE, T. Duplex assessment of upper extremity arterial disease. In: *Peripheral Vascular Ultrasound*. 2ª edição, Ed. Elsevier Limited, p. 136, 222. 2005.

TINKEN, T. M.; THIJSEN, D. H.; HOPKINS, N., et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. **Hypertension**, v. 54, n. 2, p. 278-285, 2009.

TINKEN, T. M.; THIJSEN, D. H.; HOPKINS, N., et al. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 312-318, 2010.

TRONC, F.; MALLAT, Z.; LEHOUX, S. et al. Role of matrix metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, p. 120–126. 2000.

YASUDA, T.; FUJITA, S.; OGASAWARA, R., et al. Effects of low-intensity bench press training with restricted arm muscle blood flow on chest muscle hypertrophy: a pilot study. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 30, p. 338–43. 2008.

VASCULAR ACCESS WORK GROUP. Clinical practice guidelines for vascular access. **Am J Kidney Dis**, v. 48 (Supl. 1), p. 176-247. 2006.

Vigitel Brasil 2014 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 165 p. : il.

WAGNER, D. Skeletal muscle growth: hypertrophy and hyperplasia. **Strength and Conditioning**, v. 18, p. 38–9. 1996.

WANG, X.H. et al. Exercise ameliorates chronic kidney disease–induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. **Kidney Int**, v. 76, n. 7, p. 1-17. 2009.

WELSCH, M.A. et al. The association between flow-mediated dilation and physical function in older men. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7, p. 1237–1243. 2008.

WEST, D.W. et al. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. **J Physiol**, v. 587, p. 5239–47. 2009.

WONG, V.; WARD, R.; TAYLOR, J. et al. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 12, n. 1, p. 207–213. 1996.

YASUDA, T., et al. Venous blood gas and metabolite response to low-intensity muscle contractions with external limb compression. **Metabolism**, v. 59, p. 1510–9, 2010.

YERDEL, M.A.; KESENCI, M.; YAZICIOGLU, K.M. et al. Effect of haemodynamic variables on surgically created arteriovenous fistula flow. **Nephrol Dial Transplant**, v. 12, n. 8, p. 1684-8. 1997.

YOSHIKAWA, T.; NAITO, F. What Is Oxidative Stress? **JMAJ**, v. 45, n. 7, p. 271–276, 2002.

ZWIEBEL, W.J.; PELLERITO, J.S. Ultrasound evaluation before and after hemodialysis acces. in: introduction to vascular ultrasonography. 2^a edição. Ed. Elsevier Limited, p. 329-330. 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL

ARTIGO ORIGINAL – Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado

Revista a ser submetida: **The Journal of Vascular Access**

Área de Concentração: **Medicina 1**

Qualis da revista: **B2**

Exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na DRC: ensaio clínico randomizado

Exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo no antebraço do DRC

Jefferson B. N. Barbosa¹, Tuíra O. Maio¹, Priscila S. Alves², Shirley D. Bezerra², Elaine C. S. C. Moura², Ana Irene C. de Medeiros³, Helen K. B. Fuzari³, Livia G. Rocha³, Patrícia E. M. Marinho^{1,3*}

1. Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
3. Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Autor correspondente

Patrícia Érika de Melo Marinho

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco

Av. Jorn. Aníbal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50740-560

Phone: (+55 81) 2126-8490

Email: patmarinho@yahoo.com.br

Clinical Trial Protocol: NCT02619968

Manuscript word count: 3610

RESUMO

Introdução: O exercício associado à restrição do fluxo sanguíneo (RFS) é melhor tolerado na doença renal crônica (DRC) com indicação de confecção de fístula arteriovenosa (FAV) pois pode ser realizado com menores cargas de treino e obter os mesmo ganhos que convencional. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia do exercício com RFS sobre o diâmetro e o fluxo da artéria radial e diâmetro de veia cefálica, força muscular e circunferência do antebraço em pacientes com DRC. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado e cego, composto por 26 pacientes com DRC, alocados para o grupo que realizou exercícios associados à RFS (GER) (n=12) ou o grupo que realizou exercícios sem a RFS (GE) (n=14), ambos realizaram exercícios para antebraço com carga de 40% da força de preensão manual (FPM) associado a RFS, onde no grupo GE não houve a RFS. **Resultados:** Os resultados mostraram aumento do diâmetro nos segmentos 2 e 10 cm da veia cefálica ($p = 0,008$, $0,001$ respectivamente) para o grupo GE; no diâmetro da artéria radial nos segmentos 2, 10 e 20 cm ($p = 0,005$, $p=0,021$, $p=0,018$ respectivamente) no grupo GER e nos segmentos 10 e 20 cm ($p = 0,017$, $p=0,026$) para GE; na FPM no grupo GE (pré = 24,93; pós = 27,29; $p = 0,003$). Não houve diferença na comparação inter grupos em todas as variáveis. **Conclusão:** O treinamento físico no período de 8 semanas em associação a RFS foi tão eficaz quanto a realização do exercício convencional para o antebraço de pacientes candidatos a confecção da FAV, no entanto, não demonstrou superioridade em relação ao protocolo apenas de exercício.

Palavras-chave: fístula arteriovenosa, insuficiência renal crônica, exercício isométrico, endotélio vascular.

Key-words: Arteriovenous Fistula; Chronic Renal Insufficiency; Isometric Exercise; Vascular Endothelium.

INTRODUÇÃO

A confecção da fístula arteriovenosa (FAV) deve ser realizada antes do paciente desenvolver a DRC terminal, possibilitando a sua maturação antes do início da diálise ¹. Embora a FAV tenha uma baixa taxa de complicações e maior longevidade de uso quando funcionais, nos primeiros meses a taxa de falha ocorre em 23%, com patência de 60% e 51% no primeiro e segundo ano respectivamente ²⁻⁴.

A FAV exige cuidados a fim de manter sua funcionalidade, prevenir infecções e a insuficiência precoce. Medidas terapêuticas já estabelecidas na literatura com a realização do exercício isométrico no antebraço no pré e no pós-cirúrgico podem garantir melhor qualidade do vaso, permitindo maior período de sua atividade ⁵.

A não realização destes cuidados para o aumento do diâmetro dos vasos, especialmente quando estes não apresentam tamanho ideal para o desenvolvimento da FAV, pode resultar em dilatação insuficiente e com fluxos reduzidos, propiciando menor período de utilização desta fístula em resposta ao incremento de fluxo sanguíneo local após a sua confecção ^{6,7}.

Em associação ao treinamento físico, a restrição do fluxo sanguíneo (RFS), conhecida como "oclusão-treinamento" ou Kaatsu, é utilizada para estimular o rápido aumento das enzimas metabólicas específicas da massa muscular e da força ⁸. A RFS somada a intensidades baixas de exercício representam método alternativo de treinamento para indivíduos intolerantes a protocolos com intensidade mais alta ⁹. Até o presente momento não foram encontrados estudos com a utilização deste método associada concomitantemente a realização do exercício físico para pacientes com DRC com indicação de FAV no antebraço ^{10-13,9}.

O exercício para o antebraço é uma possibilidade terapêutica que objetiva reduzir a elevada incidência de falha na maturação da FAV no primeiro ano de confecção. Sua utilização em associação à RFS pode promover a dilatação necessária para os vasos, facilitando o processo de maturação, prevenir complicações e prolongar o tempo de utilização ¹⁴. Dessa forma, procurar estabelecer se o programa de exercício que aumentem o diâmetro desses vasos em pacientes que se submeterão a confecção da FAV pode proporcionar melhor evidência para o sucesso do treinamento na prática clínica.

Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos, a força muscular e a circunferência do antebraço em pacientes com DRC anterior a confecção de FAV.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, duplo-cego e dotado de sigilo de alocação, desenvolvido no período de março de 2016 a janeiro de 2017. Foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 50810715.3.0000.5208) e registrado no *Clinical Trials* sob número NCT02619968.

Amostra

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de DRC em estágio 4 ou 5 e indicação de confecção de FAV, de ambos os sexos, oriundos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com 18 ou mais anos de idade, em tratamento conservador ou dialítico. Foram excluídos os pacientes que apresentassem déficit

cognitivo, história prévia de confecção de FAV nos membros superiores (mmss) ou outros procedimentos cirúrgicos vasculares em mmss ou em regiões próximas; que desenvolvessem algum tipo de trabalho manual com cargas elevadas; que apresentassem lesões traumato-ortopédicas em região cervical, ombro, cotovelo, punho e (ou) mão não tratadas, sinais de tromboflebite e hipoplasia/agenesia dos membros superiores.

O tamanho da amostra foi estimada a partir do estudo realizado por Uy et al, (2013)⁶ através dos desfechos diâmetro da artéria radial, velocidade média e pico de fluxo da artéria radial e diâmetro da veia cefálica. Foram utilizadas as médias e desvio padrão das variáveis, e considerada a variável diâmetro da veia cefálica para determinação da amostra por apresentar o maior tamanho amostral representado por 18 pacientes, sendo 9 para o grupo experimental e 9 para o grupo controle, entretanto, considerando perda de 20% durante o estudo, essa amostra foi composta por 26 pacientes. O cálculo amostral considerou um poder $(1-\beta)$ de 95% e um α de 5%, com um tamanho de efeito de 1,8667 e foi realizado no programa estatístico G*Power 3.1.9.2¹⁵.

Randomização e sigilo de alocação

A randomização e o sigilo de alocação foram realizados por pesquisadores não envolvidos com o recrutamento, a intervenção ou a coleta de dados, através de uma sequência aleatória gerada em blocos pelo site <http://randomization.com/>, selecionada de forma consecutiva e randomizada. Para o mascaramento, os dados dos pacientes foram armazenados em envelopes pretos e opacos, selados e numerados sequencialmente.

Desfechos

O desfecho primário foi o aumento de diâmetro (mm) da veia cefálica, no mínimo 0,22 mm após o treinamento físico local com RFS ¹⁰. Os desfechos secundários foram o aumento na distensibilidade da veia cefálica após colocação de torniquete (mm), no diâmetro da artéria radial, no pico de fluxo sistólico (cm/s) e na velocidade média (cm/s) nos mmss, na circunferência do antebraço (cm) e na força de preensão manual (KgF).

Procedimento

Os pacientes foram triados no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) através de *checklist* para os critérios de inclusão no estudo. Em seguida, realizaram a anamnese e a avaliação física quanto à morfologia dos vasos (ultrassonografia), força de preensão manual (dinamometria) e circunferência do antebraço, no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da UFPE.

Morfologia dos vasos

Foi realizada através da ultrassonografia [Sonoace R3 (Samsung Medison - Coreia do Sul)], utilizando o transdutor linear de 10 MHz multifrequencial. Para avaliar a artéria radial, foi mensurado o diâmetro transversal (mm) e a velocidade de fluxo [pico sistólico (cm/s) e velocidade média (cm/s)]. Os indivíduos permaneceram na posição sentada, com o ombro posicionado próximo ao tórax (abdução de 0°) e em 45° de flexão. O cotovelo sobre uma mesa, com a face palmar voltada para cima ¹⁶. Para avaliar a veia cefálica, foram mensurados o diâmetro venoso basal (mm), e a distensibilidade da veia cefálica para os mmss ^{10,17}. O exame foi realizado em três locais diferentes do antebraço (2 cm, 10 cm e 20 cm), tendo como referência anatômica o processo estilóide do rádio.

Força de preensão manual

Foi utilizado o dinamômetro manual (Dinamometer Smedley – Type hand, marca Saehan - Coreia) para avaliar a força no teste de 1 Repetição Máxima (1 RM). Foram realizados 3 testes com intervalo de repouso de 2 minutos entre as manobras, sendo considerado o maior valor. Para a realização do teste, o paciente permaneceu sentado em cadeira com o quadril fletido a 90° e ombros em posição neutra, cotovelo fletido a 90° com o antebraço em posição neutra e o punho com 0° a 15° de desvio radial e o valor obtido registrado em quilograma força (Kgf) ¹⁸.

Circunferência do antebraço

Foi realizada através da perimetria, por trena métrica retrátil (Sun Special, São Paulo, Brasil). O paciente foi posicionado sentado em cadeira com a trena métrica localizada a 2 centímetros distais da fossa cubital ¹⁸. Foram realizadas 3 aferições, registrando-se o maior valor.

Protocolo de Intervenção

O protocolo foi desenvolvido na modalidade supervisionado (2 vezes por semana em dias alternados em ambulatório, com a supervisão de um instrutor) e não-supervisionado (em domicílio em 3 dias da semana em dias alternados ao treinamento em ambulatório), com duração de 8 semanas. Os pacientes foram distribuídos no grupo experimental (grupo exercício com restrição - GER) e no grupo controle (grupo exercício sem restrição - GE) após a randomização. O treinamento foi realizado com o paciente sentado em cadeira com encosto, com joelhos e quadris flexionados a 90°.

Esses grupos diferiram entre si apenas pela adição da oclusão parcial do fluxo sanguíneo através da RFS com tensiômetro para o GER. O GE realizou os exercícios com

o tensiômetro no braço, porém sem pressão alguma. Entre as modalidades de cada exercício foram dados 2 minutos de intervalo e o tempo para cada exercício e seus intervalos foi realizado através programa *Free Tabata Timer* (www.mediafreeware.com) para notebooks ou sua versão em aplicativo para smartphones e tablets.

Protocolo para restrição do fluxo sanguíneo

Foi determinada na anamnese e induzida pela inflação do tensiômetro sobre a parte superior do braço não dominante com o estetoscópio (3MTM Littmann[®] Classic II SE, USA) posicionado na região medial da prega do cotovelo, para verificação da ausência do pulso arterial. Foi utilizado 50% da pressão arterial sistólica para oclusão da artéria durante os treinamentos e mantido durante as três modalidades de exercícios ¹⁹.

Programa de exercícios

Bola de tênis

Foram inicialmente realizados 6 séries de 10 apertos com bola de tênis, tendo repouso de um minuto entre as séries ¹⁸. A cada semana foram adicionados 5 apertos. Apenas este exercício foi utilizado também em domicílio seguindo o mesmo protocolo.

Halter

Realizado através da flexão do cotovelo (3 séries de 10 movimentos). Nas duas primeiras semanas foram realizados com halter emborrachado (Polimet, Brasil) de 1 kg, seguidos de 2 kg para as duas últimas semanas do primeiro mês e de 3 kg para as últimas quatro semanas, seguindo o protocolo modificado utilizado por Salimi et al, (2013) ¹¹.

Handgrip

O exercícios de preensão manual dinâmica foram realizados com o *handgrip* com mola ajustável (Modelo LS3334, LIVEUP, Brasil) e prescritos com 40% do teste de 1 RM (3 séries de 20 contrações por minuto cada) ²⁰.

Perda de seguimento

Os pacientes que não atingissem 75% do treinamento ou que apresentassem três faltas consecutivas eram desligados do programa, e considerados como perda de seguimento.

Análise dos dados

A análise descritiva foi apresentada através de média e intervalo de confiança de 95% para as variáveis contínuas e distribuição de frequência e percentual para variáveis dicotômicas. A distribuição de normalidade foi realizada, através do teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias através do teste de Levene. Para comparação das variáveis dicotômicas foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para comparar o pré o pós-treinamento dos diferentes grupos foi utilizado o teste t de Student pareado e o teste de Wilcoxon para as variáveis dinamometria, velocidade média radial 2 cm, pico de fluxo 10 cm, velocidade média 10 cm, pico de fluxo 20 cm e velocidade média 20 cm. Para comparar o efeito do treinamento intergrupos foi utilizado o teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney. Os dados faltantes das variáveis contínuas foram avaliados utilizando a análise de sensibilidade pelo princípio da intenção de tratar, através do método da última observação ²¹. Os testes foram considerados ao nível de significância de 5% e realizados no *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Dos pacientes elegíveis para o estudo ($n = 115$), 31 foram avaliados e destes, 5 foram excluídos, 3 apresentaram vasos com grande calibre e/ou realizarem trabalhos manuais com cargas excessivas e 2 por déficit cognitivo testificados pelo MEEM. Iniciaram o estudo 26 pacientes, destes, 4 não concluíram (1 por falecimento, 1 por internamento hospitalar por período prolongado, 1 por dificuldades financeiras e 1 por confecção de FAV durante o período de treinamento), porém todos que iniciaram o treinamento foram analisados seguindo o princípio da intenção de tratar (Figura 1). O programa foi bem tolerado por todos os pacientes de ambos os grupos, embora, tenha havido necessidade de adaptação na primeira sessão após cada ajuste de carga do halter.

Dos que iniciaram o protocolo, 66,7% eram do sexo masculino no GER e 71,4% do feminino no GE (Tabela 2). As médias de idade para o GER foi $61,33 \pm 7,82$ anos e de $60,14 \pm 10,67$ anos para o GE. O IMC foi de $30,58 \pm 5,91 \text{ Kg/m}^2$ e $28,20 \pm 6,72 \text{ Kg/m}^2$ respectivamente e o membro mais utilizado para o treino foi o esquerdo, com 83,3% (GER) e 71,4% (GE).

A maioria dos pacientes do grupo GER foi composta por hipertensos (100%) e diabéticos (75%) enquanto o grupo GE essa ocorrência foi de 64,3% e 21,4% respectivamente. Setenta e cinco por cento dos pacientes do grupo GER se encontravam no estágio 5 conservador, enquanto, 64% do grupo GE se achavam no estágio 4 ($p = 0,045$).

Os grupos foram comparáveis quanto aos exames laboratoriais (tabela 1), a circunferência de antebraço, a força da preensão manual, o diâmetro de artéria radial e da veia cefálica e o fluxo de artéria radial (tabela 2).

Diâmetro da veia cefálica

Ao final do estudo, o ganho para o diâmetro da veia cefálica no grupo GER do antebraço treinado foram de 0,20mm, 0,16mm e 0,15mm para os segmentos 2cm, 10cm e 20cm e de 0,24mm, 0,39mm e 0,17mm respectivamente para o grupo GE. Não foram observadas diferenças entre os grupos quando comparados os resultados após a intervenção (Tabela 3).

Distensibilidade da veia cefálica

A veia cefálica apresentou ganho de 0,35mm ao final do programa no segmento a 2cm ($p = 0,020$) para o grupo GE. No entanto, embora os demais segmentos tenham apresentado ganho, esses não foram significativos. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quando os resultados finais do treinamento foram comparados (Tabela 3).

Diâmetro da artéria radial

Ao final do estudo, o diâmetro da artéria radial aumentou nos três segmentos para o grupo GER, enquanto esse aumento foi observado nos segmentos 10cm e 20 cm do grupo GE, conforme pode ser observado na tabela 3. Quando as medidas pós treinamento dos grupos foram comparados, não foram observados diferenças.

Fluxo da artéria radial e velocidade média

Não foram observadas mudanças para o pico de fluxo sistólico e para a velocidade média em ambos os grupos ao final do estudo (Tabela 3).

Força de preensão manual e circunferência do antebraço

Cerca de 81,82% (18 dos 22) dos pacientes que concluíram o treinamento apresentaram aumento da força de preensão manual, no entanto, esse ganho ocorreu para o grupo GE em relação ao GER. Quando as medidas finais do treinamento foram comparadas, não foram observadas diferenças entre os. (Tabela 3).

A circunferência do antebraço não apresentou mudanças entre os grupos, nem quando as medidas pós intervenção entre os grupos foram realizadas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro a utilizar a associação entre o treinamento físico e a RFS para os músculos do antebraço em pacientes com DRC com indicação de FAV. Observamos que os grupos que realizaram os exercícios com e sem a restrição do fluxo sanguíneo apresentaram ganhos sobre os diâmetros dos vasos após o treinamento, no entanto, não foram verificadas diferenças entre eles quando os desfechos finais de cada grupo foram comparados.

O grupo que utilizou a RFS não apresentou aumento do diâmetro na veia cefálica após o treinamento, no entanto, esse aumento foi verificado nos segmentos proximais no grupo que realizou o treinamento sem a RFS. Foram observados aumento do diâmetro da artéria radial em todos os segmentos avaliados no grupo que realizou a RFS enquanto esse aumento foi observado apenas nos segmentos distais do grupo que realizou o treinamento sem a restrição. A força de preensão manual aumentou para o grupo sem a RFS. Não foram observadas mudanças em relação ao fluxo, nem constatada superioridade do uso da RFS em relação ao treinamento convencional.

O presente estudo utilizou 50% do valor da pressão arterial sistólica e 40% da contração voluntária máxima (CVM) para a prescrição dos exercícios com a RFS e talvez esse valor tenha sido insuficiente para produzir ganhos maiores sobre os desfechos avaliados quando comparada ao treinamento convencional antes da confecção da FAV nesse grupo de pacientes. Loenneke et al (2015) ¹⁹, utilizaram 3 diferentes níveis de RFS em indivíduos saudáveis e observaram respostas agudas maximizadas quando o treinamento foi desenvolvido com pressões de 40 e 50% da oclusão arterial e 30% da CVM, no entanto, não foram observadas alterações quando a oclusão foi utilizada a 60%.

Considerando que o protocolo com RFS proporcionou efeitos similares aqueles observados no grupo de exercício convencional, sua viabilidade clínica se explica através da redução do tempo de duração da sessão do treino devido a ocorrência de fadiga muscular e de recrutamento de fibras musculares quando utilizada a restrição em menor período que o convencional ²².

Diâmetro da veia cefálica

O aumento do diâmetro da veia cefálica foi observado no grupo que realizou o treinamento sem RFS, semelhante ao encontrado no estudo de Rus et al, (2005) ¹⁰, que realizaram exercícios isométricos em pacientes em hemodiálise e nos estudos de Kumar et al (2010) ¹⁷ e de Uy et al (2013) ⁶, tendo esses últimos realizado o treinamento antes da realização da FAV.

Nosso resultado corrobora com os achados de Tinken et al. (2010) ²³, que verificaram que o treinamento prolongado com a oclusão vascular pode reduzir as adaptações decorrentes do treinamento físico, apresentando aumento significativo com o mesmo protocolo sem a RFS. De maneira semelhante, Credeur et al. (2010) ⁹ verificaram

após 4 semanas de treinamento de preensão manual redução de aproximadamente 30% na dilatação mediada pelo fluxo combinado com a RFS, enquanto o braço que realizou apenas exercício obteve aumento de cerca de 24%. Estes resultados são atribuídos principalmente as alterações agudas no padrão de fluxo sanguíneo na utilização do manguito, que atenua ou impede o aumento nos componentes do fluxo sanguíneo ^{24,25}.

Outro fator que pode ter impossibilitado resultados mais satisfatórios para o diâmetro da veia cefálica em todos os segmentos no grupo com RFS foi a diminuição dos níveis de deposição de óxido nítrico devido à disfunção endotelial ²⁶. Seu mecanismo está relacionado à marcadores de estresse oxidativo, que modulam a função endotelial mediante a regulação da formação de caveolae, expressão da síntese ON no endotélio, que impossibilitam a dilatação proporcionada pelo óxido nítrico no vaso ²⁷.

Outro ponto a ser considerado quanto aos resultados obtidos no grupo que utilizou a RFS diz respeito a presença de hipertensão e diabetes mellitus na grande maioria dos pacientes desse grupo. Sabe-se que no diabetes, o aumento da hemoglobina glicosilada resulta no aumento da geração de ânions superóxido, influenciando negativamente na ação do ON ²⁸. Henning e Chow (1988) ²⁹ sugerem que os produtos de peroxidação lipídica, hidroperóxidos lipídicos, agredem diretamente as células endoteliais e causam disfunções na membrana. Estas patologias estão presentes em grande parte dos pacientes com DRC, havendo associação desta com o aumento do estresse oxidativo e a função prejudicada das células endoteliais ²⁶.

A RFS foi capaz de aumentar os diâmetros da artéria radial e isso pode ter sido decorrente da geração do fluxo turbulento no curso do fluxo do sangue no vaso, que na artéria é localizada distalmente em relação ao posicionamento do tensiômetro no antebraço. O aumento na tensão de cisalhamento, seguida do aumento na deposição do ON

produzido pelo endotélio na camada média da artéria, causa aumento do diâmetro devido a dilatação da parede decorrente da deposição do ON ³⁰.

De acordo com Padilla et al (2011) ³¹, é esperado o aumento na deposição de ON até as quatro primeiras semanas de treinamento e após esse período, ocorre redução dessa concentração, com redução proporcional da dilatação do vaso à longo prazo. Se esse evento ocorre de fato, programas de exercício com esta finalidade necessitam ser revistos quanto a sua duração, uma vez que períodos maiores não resultarão em acréscimos no diâmetro desses vasos.

Distensibilidade da veia

Após o término do treinamento foi observado que os dois grupos não diferiram entre si, não havendo aumento da distensibilidade para o grupo com RFS. A aplicação da oclusão vascular durante o treinamento reduz possíveis ganhos decorrentes do exercício isolado quando realizado por períodos prolongados ²³, pois sua utilização limita o aumento dos componentes do fluxo sanguíneo devido às alterações agudas no padrão de fluxo proporcionadas pela restrição ²⁴.

O fato do grupo sem restrição tenha aumentado o diâmetro no segmento distal do antebraço do grupo que realizou exercício sem RFS, pode ser atribuído aos valores médios pré-treinamento nesse segmento, que eram reduzidos aos preconizados para a confecção da FAV ⁵. Isto possibilitou o aumento de seu diâmetro no local apresentado, em contrapartida, as regiões mais proximais do antebraço apresentaram maiores calibres, com isto dificultou a alteração do diâmetro após o treino.

Diâmetro da artéria radial

O aumento do diâmetro da artéria radial nos três segmentos no grupo RFS ocorreu de forma semelhante ao estudo de RUS et al (2005) ¹⁰, embora estes autores tenham utilizado apenas o exercício isométrico sem a RFS, diferentemente do protocolo desenvolvido em nosso estudo. Kumar et al, (2010) ¹⁷ também observaram aumento das artérias radial e braquial utilizando exercícios isométricos em um programa de exercício de 4 semanas em pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, enquanto Rus et al (2005) ³², realizando a compressão intermitente em pacientes com DRC em programa de hemodiálise, seis vezes ao dia por 1,5 minutos durante 8 semanas, não observaram alterações no diâmetro arterial. Nosso estudo comprovou que a associação entre o exercício e a RFS foi eficaz para o aumento da artéria radial nesses pacientes e essa ocorrência pode ter sido resultado da hiperemia reativa causada pela oclusão do antebraço durante o exercício, levando a dilatação mediada pelo fluxo endotélio-dependente ³³.

No entanto, no grupo sem a RFS, esse aumento foi observado nos segmentos proximais (10cm e 20cm), possivelmente porque o exercício isométrico pode favorecer a maior concentração de fluxo sanguíneo no ventre das fibras dos músculos flexores do punho, localizado do terço proximal do antebraço, onde se concentram as fibras musculares.

O aumento constatado nos segmentos proximais no grupo sem RFS ocorreu provavelmente ao efeito do exercício na parede do vaso ³⁴. Estudo anterior demonstrou que em pessoas saudáveis ou com fatores de risco cardiovasculares o exercício isométrico em punho resulta em pequena redução da espessura da parede das artérias periféricas ³⁵. Levando-se em consideração que durante a realização do exercício ocorre aumento do fluxo sanguíneo seguido do aumento do raio do vaso no local treinado, os pacientes candidatos à confecção da FAV podem ter sido beneficiados. Uma possível redução da espessura no segmento distal do vaso no antebraço pode ter aumentado o raio nos

segmentos proximais, em que houve além da redução da espessura da parede, maior dilatação do vaso e aumento do diâmetro ^{36,37}.

Outro aspecto a ser considerado em relação ao exercício realizado com a RFS é o mais rápido recrutamento de fibras musculares em relação ao treino convencional ³⁸ e a utilização de cargas de baixa intensidade, produzindo resultados semelhantes utilizando maiores cargas ¹⁹.

Fluxo da artéria radial

Não foram observados alterações de fluxo em nenhum dos grupos estudados, semelhante ao estudo de Rus et al, (2005) ¹⁰. Lockhart et al, (2004) ³⁹, relataram que estes não são fatores principais para o sucesso da maturação da FAV, onde o diâmetro da veia é o único preditor independente para a maturação da fístula.

Força de preensão manual

Embora os resultados apresentados não tenham sido satisfatórios para o grupo com restrição, a associação da RFS com o treinamento de baixa intensidade proporciona os mesmos ganhos que o treino de força convencional utilizando cargas elevadas, aumentando a resistência, a fosforilação e a síntese de proteínas musculares e uma maior força ^{19,40}. Esse tipo de treino parece mais adequado para pacientes com DRC, uma vez que toleram mal programas de exercício de maior intensidade e apresentam redução de massa muscular, agravado com o estadiamento da doença e consequentemente, podem ter conseguido menores ganhos ao final de um programa de treinamento em relação a indivíduos saudáveis ⁴¹.

Outro aspecto a ser considerado na interpretação de nossos resultados diz respeito ao gênero dos pacientes que participaram do protocolo de treinamento. O grupo GER

apresentou em sua maioria pacientes do gênero masculino, enquanto o grupo GE se caracterizou pela presença do gênero feminino. Os homens apresentam fibras musculares maiores e maior força na parte superior do corpo em relação as mulheres e as mulheres apresentam menor proporção de seu tecido magro distribuído na parte superior do corpo ⁴². Assim, ao final do programa de treinamento, as diferenças entre os grupos não tenham sido observadas pelo potencial aumento de força nas mulheres ter se equiparado ao dos homens, que já apresentavam níveis de força elevados.

O estudo de Kong et al (2014) ¹⁸ apresentou ganhos semelhantes ao nosso estudo, no entanto, seus pacientes já haviam confeccionado a FAV recentemente e realizaram exercícios isométricos. No estudo de Kuge et al (2015) ⁴³, o aumento da força muscular foi obtida através de exercício isométrico associado a oclusão arterial a 60% da contração muscular máxima nos pacientes que realizavam hemodiálise, diferentemente de nosso estudo.

Em se tratando de força muscular no paciente com DRC é necessário observar a sua relação com a sarcopenia urêmica, processo de perda de massa muscular progressiva e cumulativa no DRC ⁴⁴. Quanto maior a perda da função renal, maior o risco de sarcopenia, com potencial redução da área de seção transversa do músculo com consequente perda da capacidade funcional ⁴⁵. Quando esta se associa a idade avançada, ao baixo nível socioeconômico, a reduzido nível de atividade física, a hipercalcemia, a hipovitaminose D, a hipertensão arterial e a presença de resistência à insulina ⁴⁶, o aumento esperado para a força muscular não tenha sido observado. No caso dos pacientes do grupo GER, a maior deles se encontravam no estágio 5 da DRC, eram hipertensos e diabetes.

Circunferência do antebraço

Em relação a circunferência do antebraço, nosso estudo não encontrou aumento ao final do período do treinamento, diferentemente do estudo de Rus et al (2005)¹⁰ e de Kong et al (2014)¹⁸, que o verificaram. Acreditamos que a não alteração na circunferência após o treino possa ser atribuída a ocorrência de redução de tecido adiposo local com o treinamento⁴⁷, embora tenha havido incremento no recrutamento de fibras musculares. Talvez, o método utilizado para tal aferição em nosso estudo não tenha sido preciso e sensível a ponto de identificar a mudança.

Segurança quanto ao uso da RFS no treino

Não foram constatadas queixas durante o período de treinamento com o uso da RFS em nosso estudo. Embora não tenhamos detectado queixas ou intercorrências, o levantamento realizado por Nakajima et al (2006)¹² encontram como ocorrências mais frequentes quanto ao uso da RFS, hematomas subcutâneos na localização do manguito (13,1%), dormência (1,3%), tontura (0,3%) e trombose venosa (0,06%) em mais de 30.000 sessões, em diferentes populações⁴⁸.

Limitações

O presente estudo apresentou algumas limitações a serem consideradas. As perdas de seguimento do estudo foram relativas a gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes com DRC, que exigiram internamento, confecção da FAV antes do término do estudo e morte por complicações clínicas, indicando com isso as repercussões da doença e sua morbidade, chamando atenção para que a indicação da FAV possa ser pensada pela equipe o mais precocemente possível.

Por se tratar do primeiro estudo a combinar o uso do exercício associado a RFS antes da confecção da FAV em pacientes nos estágios 4 e 5 da DRC, sugerimos que outros estudos possam ser desenvolvidos a fim de reproduzir esse protocolo e avaliar as variáveis mensuradas de forma comparativa com o membro contralateral.

Deve-se considerar também, para estudos posteriores, a necessidade de seguimento desses pacientes a fim de se observar o possível desenvolvimento de complicações decorrentes do treino com RFS ou após a confecção da FAV. Até o momento em que esses pacientes foram acompanhados, não foram verificados nenhuma intercorrência.

CONCLUSÃO

A realização treinamento físico no período de 8 semanas em associação a RFS foi tão eficaz quanto a realização do exercício convencional para o antebraço de pacientes candidatos a confecção da FAV, no entanto, não demonstrou superioridade em relação ao protocolo apenas de exercício.

A RFS aumentou o diâmetro da artéria radial em todos os segmentos do antebraço, sem alterar o diâmetro da veia cefálica e o fluxo da artéria radial. O exercício isolado aumentou o diâmetro nos segmentos distais da veia cefálica e proximais da artéria radial e a força de preensão manual.

REFERÊNCIAS

1. Solid CA, Carlin C. Timing of Arteriovenous Fistula Placement and Medicare Costs during Dialysis Initiation. *Am J Nephrol*. 2012;35(1):498–508.

2. Dember LM, Beck GJ, Allon M, et al. Dialysis Access Consortium Study Group. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(18):2164-2171.
3. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM., et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):464-478.
4. Mcgrogan DG, Maxwell AP, Inston NG, et al. Preserving arteriovenous fistula outcomes during surgical training. *J Vasc Access*. 2014;15(6):474-480.
5. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(Supl. 1):176-247.
6. Uy AL, Jindal RM., Herndon TW, et al. Impact of isometric handgrip exercises on cephalic vein diameter in non-AVF candidates, a pilot study. *J Vasc Access*, 2013;14(2):157-163.
7. Chemla E, Velazquez CC, D'abate F, et al. Arteriovenous fistula construction with the VasQ™ external support device: a pilot study. *J Vasc Access*. 2016;17(3):243-248.
8. Abe T, Kearns CF, Sato, Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1460–1466.
9. Credeur DP, Hollis BC, Welsch MA. Effects of handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(7):1296–302.
10. Rus R, Ponikvar R, Kenda RB, et al. Effects of Handgrip Training and Intermittent Compression of Upper Arm Veins on Forearm Vessels in Patients With Endstage Renal Failure, Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2005;9(3):241–244.

11. Salimi R, Nassiri GM, Moradi M, et al. M. Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access*. 2013;14(3):239-244.
12. Nakajima T, Kurano M, Iida H, et al. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey, *Int. J.* 2006;2:5-13.
13. Horiuchi M, Okita K. Review Article: Blood Flow Restricted Exercise and Vascular Function. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012;2012:1-17.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, And Stratification. *Am j kidney dis*. 2002;39(2 suppl 1):1–266.
15. Faul F, Edfelder E, Buchner A, et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*. 2009;41(4):1149–1160.
16. Robbin ML, Galincho MH, Deierhoi MH et al. US Vascular Mapping before Hemodialysis Access Placement. *Radiology* 2000;217:83–88.
17. Kumar S, Seward J, Wilcox A, et al. Influence of muscle training on resting blood flow and forearm vessel diameter in patients with chronic renal failure. *British Journal of Surgery*. 2010;97(1):835–838.
18. Kong S, Lee KS, Kim J, et al The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Ann Rehabil Med*. 2014;38(5):648-657.
19. Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. *Muscle Nerve*. 2015;51(1):713–721.

20. Hunt JEA, Walton LA, Ferguson RA. Brachial artery modifications to blood flow-restricted handgrip training and detraining. *J Appl Physiol*. 2012;112(1):956–961.
21. Marston L, Sedgwick P. Randomised controlled trials: missing data. *BMJ*, 2014;349.
22. Loenneke JP, Fabs CA, Wilson JM, et al. Blood flow restriction: The metabolite/volume threshold theory. *Medical Hypotheses*. 2011;77:748–752.
23. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, et al. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):312-318.
24. Naylor LH, Carter H, Fitzsimons MG, et al. Repeated increases in blood flow, independent of exercise, enhance conduit artery vasodilator function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(2):H664-669.
25. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*, 2009;54(2):278-285.
26. Annuk M, et al. Oxidative Stress and Endothelial Function in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2747–2752.
27. Peterson TE, Poppa V, Ueba H, et al. Opposing effects of reactive oxygen species and cholesterol on endothelial nitric oxide synthase and endothelial cell caveolae. *Circ Res*. 1999;85:29–37.
28. Ceriello A, Quatraro A, Caretta F, et al. Evidence for a possible role of oxygen free radicals in the abnormal functional arterial vasomotion in insulin dependent diabetes. *Diabetes Metab*. 1990;16:318–322.
29. Henning B, Chow CK. Lipid peroxidation and endothelial cell injury: Implications in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1988;4:9–106.
30. Arnala JF, Dinh-Xuanb AT, Pueyoc M. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:1078–1087.

31. Padilla J, Simmons GH, Bender SB, et al. Vascular Effects of Exercise: Endothelial Adaptations Beyond Active Muscle Beds. *Physiology*, 2011;26:132-145.
32. Rus, R, Ponikvar R, Kenda RB, et al. Effect of intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal disease. *Hemodialysis International*. 2005;9(1):275–280.
33. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;15(568)(pt. 2):357–369.
34. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Review: Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clinical Science*. 2012;122:311–322.
35. Thijssen DH, Dawson EA, Van Den Munckhof IC, et al. Exercise-mediated changes in conduit artery wall thickness in humans: role of shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011;301:H241–H246.
36. Green DJ, Swart A, Exterkate A, et al. D. H. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. *Atherosclerosis*, 2010;210:525–530.
37. Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J. Physiol*. 2001;534:287–295.
38. Yasuda T, Abe T, Brechue WF, et al. Venous blood gas and metabolite response to low-intensity muscle contractions with external limb compression. *Metabolism*. 2010;59:1510–1519.
39. Lockhart ME, Robbin ML, Allon M. Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. *J Ultrasound Med*. 2004;23(1):161–168.

40. Fujita S, Abe T, Drummond MJ, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol.* 2007;103(3):903-910.
41. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE, et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J.* 2004;18:39–51.
42. Miller AE, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, et al. Gender differences in strength and muscle fiber characteristics. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1993;66(3):254-62.
43. Kuge N, Suzuki T, Isoyama S. Does Handgrip Exercise Training Increase Forearm Ischemic Vasodilator Responses in Patients Receiving Hemodialysis? *Tohoku J. Exp. Med.* 2005;207(4):303-312.
44. FAHAL IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1655-65.
45. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2210-2216.
46. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney Function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007;27:279-86.
47. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol rev.* 2012;2:157–191.
48. Nakajima T, Takano H, Kurano M, et al. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. *Int J KAATSU Training Re.* 2007;3:11–20.
49. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* 2010;11(32).

TABELAS E FIGURAS

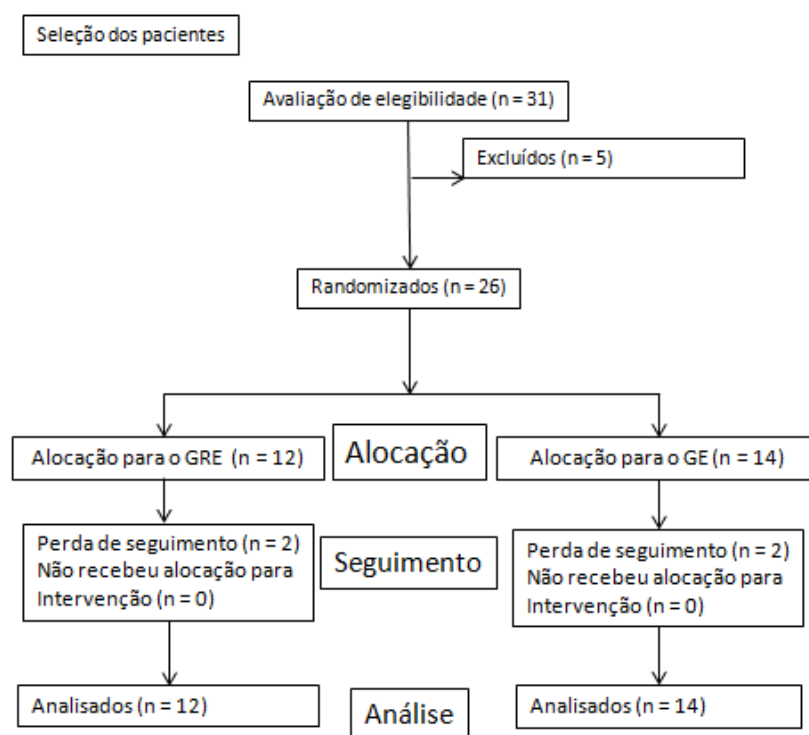


Figura 1: Fluxograma do ensaio clínico, de acordo com o CONSORT⁴⁹.

Tabela 1. Características laboratoriais iniciais dos pacientes com DRC por grupos.

Variáveis	GER (n = 12)	GE (n = 14)	p valor ¹
	Média (95%, IC)	Média (95%, IC)	
Ureia (mg/dL)	102,20 (85,86-118,54)	127,97 (102,08-153,87)	0,092
Creatinina (mg/dL)	3,36 (2,89-3,82)	3,84 (2,73-5,15)	0,979 *
Cálcio (mg/dL)	8,82 (8,46-9,18)	9,13 (8,66-9,60)	0,263
Fósforo (mg/dL)	3,79 (3,26-4,31)	4,28 (3,75-4,81)	0,216 *
Sódio (mg/dL)	139,63 (137,65-141,61)	139,31 (136,76-141,86)	0,827
Potássio (mEq/L)	4,89 (4,50-5,27)	5,09 (4,59-5,59)	0,537
Hematócrito (%)	36,22 (33,05-39,39)	35,30 (32,16-38,43)	0,797 *
Hemoglobina (g/dL)	12,20 (10,88-13,51)	11,41 (10,37-12,44)	0,315 *
TFG CKD-EPI (mL/min)	18,51 (15,91-21,12)	15,17 (11,12-19,23)	0,147

GER: grupo exercício com restrição; GE: grupo exercício; TFG CKD-EPI: taxa de filtração glomerular *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. ¹ Teste t - Student. * Teste de Wilcoxon.

Tabela 2. Características da avaliação física e ultrassonográfica nos grupos GER e GE.

Variáveis	GER (n = 12)	GE (n = 14)	P valor ¹
	Média (95%, IC)	Média (95%, IC)	
Veia cefálica (2 cm)			
Diâmetro (mm)	2,50 (2,05-2,95)	2,71 (2,39-3,02)	0,411
Distensibilidade (mm)	2,55 (2,14-2,97)	2,62 (2,26-2,98)	0,803
Veia cefálica (10 cm)			
Diâmetro (mm)	2,74 (2,16-3,32)	3,06 (2,61-3,51)	0,340
Distensibilidade (mm)	2,69 (2,00-3,15)	3,01 (2,36-3,66)	0,422
Veia cefálica (20 cm)			
Diâmetro (mm)	2,95 (2,28-3,62)	3,40 (2,95-3,86)	0,226
Distensibilidade (mm)	3,05 (2,41-3,70)	3,20 (2,77-3,62)	0,699
Artéria radial (2 cm)			
Diâmetro (mm)	2,53 (2,21-2,85)	2,82 (2,55-3,10)	0,074
PFS (cm/s)	29,52 (20,57-38,46)	34,84 (27,17-42,52)	0,332
Velocidade média (cm/s)	6,93 (3,71-10,14)	8,88 (4,61-13,14)	0,355
Artéria radial (10 cm)			
Diâmetro (mm)	2,59 (2,21-2,96)	2,90 (2,62-3,17)	0,139
PFS (cm/s)	25,18 (18,19-32,17)	29,81 (23,36-36,27)	0,280
Velocidade média (cm/s)	5,71 (2,86-8,57)	7,22 (4,53-9,92)	0,258
Artéria radial (20 cm)			
Diâmetro (mm)	2,93 (2,46-3,39)	3,03 (2,61-3,45)	0,724
PFS (cm/s)	24,27 (18,93-29,61)	34,58 (23,43-45,74)	0,100
Velocidade média (cm/s)	4,59 (2,63-6,54)	7,31 (4,47-10,14)	0,123
Exame físico			

Perimetria (cm)	26,27 (24,87-27,67)	25,62 (23,67-27,56)	0,571
Dinamometria (KgF)	26,83 (21,18-32,48)	24,93 (19,76-30,10)	0,394

GER: grupo exercício com restrição; GE: grupo exercício; PFS – Pico de fluxo sistólico; ¹

Teste t para amostras independentes, * Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Comparação inter e intra grupos GER e GE quanto a avaliação ultrassonográfica, dinamometria e perimetria, após o treinamento.

Variáveis	GER (n = 12)			GE (n = 14)			
	Média (95%, IC)			Média (95%, IC)			
	Pré	Pós	p intra ¹	Pré	Pós	p intra ¹	p inter ⁴
VC (2 cm)							
Diâmetro (mm)	2,50 (2,05-2,95)	2,70 (2,30-3,11)	0,160	2,71 (2,39-3,02)	2,94 (2,65-3,23)	0,008	0,438
Distensibilidade (mm)	2,55 (2,14-2,97)	2,69 (2,34-3,04)	0,350	2,62 (2,26-2,98)	2,97 (2,74-3,20)	0,020	0,318
VC (10 cm)							
Diâmetro (mm)	2,74 (2,16-3,32)	2,90 (2,30-3,50)	0,204	3,06 (2,61-3,51)	3,45 (3,01-3,88)	0,001	0,189
Distensibilidade (mm)	2,69 (2,00-3,15)	2,81 (2,35-3,27)	0,260	3,01 (2,36-3,66)	3,41 (2,94-3,88)	0,060	0,061
VC (20 cm)							
Diâmetro (mm)	2,95 (2,28-3,62)	3,10 (2,46-3,74)	0,332	3,40 (2,95-3,86)	3,57 (3,08-4,05)	0,237	0,206
Distensibilidade (mm)	3,05 (2,41-3,70)	2,90 (2,26-3,53)	0,258	3,20 (2,77-3,62)	3,52 (3,12-3,93)	0,061	0,074
AR (2 cm)							
Diâmetro	2,53 (2,21-2,85)	2,77 (2,50-3,04)	0,005	2,82 (2,55-3,10)	2,95 (2,64-3,26)	0,081	0,358
PFS (cm/s)	29,52 (20,57-38,46)	30,06 (20,26-39,86)	0,868	34,84 (27,17-42,52)	35,30 (30,62-39,98)	0,902	0,279
VM (cm/s)	6,93 (3,71-10,14)	7,89 (4,14-11,65)	0,538	8,88 (4,61-13,14)	10,13 (7,04-13,23)	0,530	0,321
AR (10 cm)							
Diâmetro	2,59 (2,21-2,96)	2,85 (2,42-3,29)	0,021	2,90 (2,62-3,17)	3,02 (2,75-3,29)	0,017	0,205
PFS (cm/s)	25,18 (18,19-32,17)	27,62 (18,50-36,75)	0,388	29,81 (23,36-36,27)	31,93 (27,17-36,69)	0,404	0,150

VM (cm/s)	5,71 (2,86-8,57)	6,27 (3,80-8,75)	0,721	7,22 (4,53-9,92)	7,75 (5,08-10,42)	0,766	0,393
AR (20 cm)							
Diâmetro	2,93 (2,46-3,39)	3,11 (2,69-3,53)	0,018	3,03 (2,61-3,45)	3,34 (3,05-3,63)	0,026	0,331
PFS (cm/s)	24,27 (18,93-29,61)	32,43 (18,34-46,52)	0,139	34,58 (23,43-45,74)	36,03 (26,47-45,59)	0,759	0,341
VM (cm/s)	4,59 (2,63-6,54)	12,21 (-3,68-28,12)	0,575	7,31 (4,47-10,14)	9,66 (5,44-13,88)	0,390	0,258
Exame físico							
Perimetria (cm)	26,27 (24,87-27,67)	26,49 (25,13-27,85)	0,228	25,62 (23,67-27,56)	25,84 (24,11-27,57)	0,216	0,538
Dinamometria (KgF)	26,83 (21,18-32,48)	29,08 (23,86-34,30)	0,060	24,93 (19,76-30,10)	27,29 (22,11-32,46)	0,003	0,302

AR – Artéria radial; VC – Veia cefálica; PFS – Pico de fluxo sistólico; VM – velocidade média; ¹ Testes t de Student pareado, ² Teste de

Wilcoxon. ³ Teste T para amostras independentes, ⁴ Mann-Whitney.

APÊNDICE 2 - ARTIGO DE REVISÃO

**ARTIGO DE REVISÃO – TRAINING PROTOCOL FOR INCREASED DIAMETER
OF FOREARMS VESSELS BEFORE ARTERIOVENOUS FISTULA
CONFECTION FOR PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Revista a qual foi submetida: **The International Journal of Therapy and Rehabilitation**

Research Methodology

TRAINING PROTOCOL FOR INCREASED DIAMETER OF FOREARMS VESSELS BEFORE ARTERIOVENOUS FISTULA CONFECTION FOR PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Jefferson B N Barbosa¹, Ana Irene C Medeiros², Helen K B Fuzari², Taciano D S Rocha², Mikhail S Cerqueira², Patrícia E M Marinho³

¹ Aluno do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

² Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil]

³ Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

Autor correspondente:

Patrícia Érika M Marinho

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia

Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n - Cidade Universitária, Recife, PE, Brazil, 50740-560.

Fone: (55) 81 2126-8490 / FAX (55) 81 2126-8491

E-mail: patmarinho@yahoo.com.br/patricia.marinho@upfe.br

Abstract

Introduction: To prevent failure in the confection of arteriovenous fistulas (AVF) the exercise for the forearm is beneficial on the maturation of blood vessels, but it has not been performed yet in association with partial restriction of blood flow (PBFR). The purpose is to analyze the effectiveness of physical exercise with PBFR on the diameter of the cephalic vein in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) prior to AVF confection.

Content: 40 patients with CKD with an indication for AVF confection will conduct an 8-week training program. They will be allocated in the Experimental group (EG) – they will perform exercises (isometric and isotonic concentric) to the muscles of no dominant

forearm with PBFR and in the Control group (CG) with the same exercises but without PBFR. The protocols will be performed during the 5 days of the week (2 in ambulatory and 3 at home).

Conclusion: It is expected to note the increase in the diameter of the vessels studied after physical training combined with PBFR to the CKD.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Arteriovenous Fistula; Restriction of blood flow; Vascular endothelium.

Introduction

The arteriovenous fistula (AVF) is the preferred vascular access for patients requiring hemodialysis (HD), due to relatively low rates of thrombosis, surgical reapproaches and infectious complications, in addition to providing increased survival and reduced confection and maintenance costs compared to other types of vascular access (Pisoni et al 2002; Solid and Carlin, 2012). It presents low mortality rate compared to patients with arteriovenous grafts (AV-graft) or central venous catheters (CVC) (Dhingra et al, 2001).

However, factors such as female gender, advanced age, presence of diabetes mellitus and the surgeon's skill (McGrogan et al 2014) are associated with failure of the AVF, besides problems soon after its confection, such as an immediate obstruction, maturational disability and inadequate flow during HD (Malovrh, 1998).

Physical training of the forearm muscles has been used to prevent failure and improve survival of the AVF both during the preoperative and postoperative period (Rus et al, 2005). According to some studies, the exercise for the forearm promotes maturation of blood vessels and reduction of complications after AVF surgery by increasing the diameter and flow of arteries and veins that compose it, improving its capacity of vasodilation and maturation, and reducing the mortality rate after the confection (Rus et al, 2005; Leaf et al, 2003; Wendelhag et al, 1999).

During the exercise, the endothelium produces several paracrine substances, being the nitric oxide (NO) capable to regulate the functions of the vascular and vasomotor wall, which associated with pulse pressure and pulsatility and exposed to repeated stresses of shearing, can promote major adaptive processes that act on the blood vessel due to training

and that represent the primary physiological signal to endothelial adaptation (Niebauer e Cooke, 1996).

The performance of physical training associated with partial blood flow restriction (PBFR) can also bring muscle fibers benefits, according to studies conducted in elderly patients, athletes' recovery and idiopathic inflammatory myopathies patients (Loenneke, 2012).

In no occlusion training, slow twitch fibers (STS) are primarily recruited and with increasing intensity, fast twitch fibers (FTF) are recruited as needed. In ischemic conditions, the FTF may be recruited in low-intensity exercise. In aerobic muscle fibers, which are typically recruited at light loads it is expected faster fatigue when using the flow restriction. The exercise with occlusion requires the rapid recruitment of larger motor units that are normally recruited only during greater efforts. (Loenneke e Pujol, 2009).

Due to the high incidence of loss of AVF (stenosis and thrombosis, reduced caliber or inappropriate morphology), which main disadvantage would be the high failure rates of maturation necessary to perform HD (National Kidney Foundation, 2006), the recognition of this possibility requires the development of therapeutic strategies to ensure its functioning.

Thus, the primary outcome of this study is the increase in diameter of the cephalic vein of at least 0.22 mm after the local physical training with PBFR, and as the secondary outcome the increase in the diameter of the radial artery, the blood flow through the vessels (artery and vein), the circumference of the forearm and AVF member muscle strength before its confection.

The objective of this randomized clinical trial is to assess the effectiveness of physical exercise with PBFR on the diameter and the flow of vessels, muscle strength and circumference of the forearm in patients with CKD prior to the confection of AVF.

Study design

This is a randomized controlled clinical trial, blind and endowed with allocation concealment, recorded in clinical trials under number NCT02619968, to be developed in Physical Therapy ambulatory and in the Nephrology Service of Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Pernambuco and the Cardiopulmonary Physical Therapy

Laboratory, Department of Physical Therapy at the same institution, from December 2015 to November 2016.

This study was approved by the Ethics Committee for Research involving human beings of the institution (CAAE: 50810715.3.0000.5208) and will be conducted in accordance with Resolution 466/12 of the National Health Council (*Conselho Nacional de Saúde - CNS*) and the Declaration of Helsinki. All participants will receive written and verbal information about the study objectives and procedures and will sign the consent form and will be informed previously.

Recruitment of participants

The recruitment will be held at the Nephrology Service of Hospital das Clínicas - UFPE by a single evaluator, who will be blind to the randomization, allocation and interventions. Patients who meet the criteria for inclusion and exclusion and that sign the informed consent form accepting the participation which they will be submitted to randomization using computer software (<http://randomization.com/>). Randomization will be conducted through a random sequence generated in blocks and selected consecutively and randomly by a researcher not involved with recruitment, intervention or data collection. This study will be developed with 40 patients with CKD prior to the confection of the AVF.

Inclusion and exclusion criteria

In the study will be included patients with CKD diagnosis, stage 4 or 5, during conservative or dialysis treatment, indicating AVF confection to perform HD, both male and female over the age of 18.

They will be excluded from the study those patients with a previous history of AVF confection in the upper limbs (uull) or some other type of vascular surgery in the uull, vascular access in upper limbs or nearby regions who do manual work with heavy loads, presenting traumatology and orthopedic injuries in the cervical spine, shoulder, elbow, wrist and hand untreated, signs of thrombophlebitis and hypoplasia/agenesis of the upper limbs, or cognitive impairment or changes that hinder the understanding, realization of activities and interpretation of questions.

Primary outcome

Increased outer diameter basal (mm) of no dominant upper limb forearm cephalic vein to at least 0.22 mm after the local physical training with PBFR for the experimental group (EG) (Rus et al, 2005).

Secondary outcome

Increase in outer diameter and distensibility (%) of the cephalic vein after placing a tourniquet (mm). Increase in the flow velocity for the radial artery [systolic peak (cm/sec) and average velocity (cm/sec)] in the uull; increase the circumference of the forearm (cm) and handgrip strength (KgF).

Evaluation measures of blood vessels

Basal outer diameter (OD) of the cephalic vein (mm): Measurements of the OD of the vein will be performed by ultrasonography (Sonoace R3, Samsung Medison, South Korea), through linear transducer of 10 MHz multifrequency into 3 positions (2 cm, 10 cm and 20 cm proximal to the styloid process of the member radio that subsequently will receive the AVF). Three images will be obtained in each position and the highest value will be used for analysis.

Internal transverse diameter of the radial artery (mm): measurements will be carried out in two-dimensional mode (mode B) of ultrasound and measured in the anterior-posterior plan at three different sites of the forearm (1 cm, 10 cm and 20 cm from the styloid process of the radio) (Rus et al, 2005), with minimum intensity of pressure on the vessel. Will be held 3 images in this position and adopted the highest value for the analysis (Robbin et al, 2000).

Flow rate of the radial artery: The blood flow will be measured by the peak systolic velocity (PSV) (in cm/sec) and average speed (AS) (in cm/sec) Radial artery measured by spectral Doppler analysis at the wrist with angle adjusted around 45 to 60° (Lockhart et al, 2004). The AS will be calculated directly from spectral Doppler waveform by duplex-scanning system (Malovrh, 1998).

Diameter of the cephalic vein (mm) and distensibility after placing tourniquet (%): Patients were in a sitting position for about 20 minutes in a room with temperature

controlled between 22-24° C. After the first 10 minutes will be recorded the blood pressure in the upper limb which will be evaluated, and the volunteer will remain in repose until completing the rest period. During the exam, held in a sitting position, the shoulder must be positioned comfortably close to chest (abduction of 0°) and 45° of flexion. The elbow rest in Mayo support and leaning on towels, with the palm turned face up (Robbin et al, 2000). A tourniquet is positioned distal 2 cm of the cubital fossa and measurements carried out after one minute of applying the tourniquet (Rus et al, 2005). Measurements will be performed 2 cm, 10 cm and 20 cm proximal to the styloid process and will be obtained three images of each position, and the highest value used for analysis. The vein distensibility will be calculated by percentage of average increase of measurements with tourniquet (Rus et al, 2005).

Assessment measures of the forearm circumference and muscle strength

Forearm circumference (cm): It will be held through the perimeter on the member to receive the AVF (nylon measuring tape) with the patient sitting in the chair with armrest, with the supinated forearm and the elbow flexed at 90°. The measuring tape is positioned at the distal 2 cm of the cubital fossa (Kong et al, 2014). Will be performed 3 measurements, registering the highest value.

Muscle grip strength (KgF): maximal voluntary contraction (MVC) will be evaluated by manual dynamometer (Dynamometer Smedley, type hand, Saehan - Korea) for the member receiving the AVF. Two tests will be conducted with 5-minute rest interval between measurements and for registration shall be considered the highest value of the measurements. For the test, the patient will be sitting in the chair with armrest, with the hip flexed to 90° and shoulders in a neutral position, elbow flexed to 90° with the forearm in neutral position and the wrist from 0° to 15° of radial deviation. (Kong et al, 2014).

Intervention

The study will be developed in the Physical Therapy ambulatory of HC / UFPE and the assessments carried out in Cardiopulmonary Physical Therapy Laboratory of the Department of Physical Therapy of the institution. It will last eight weeks for each patient, being developed during the 5 days of the week (with two days under the supervision of a

physiotherapist and three days at home). After randomization, patients will be divided into two groups, experimental (EG) and control (CG).

Partial occlusion protocol for prescription of tourniquet

Prior to the exercise protocol for EG, patients will be assessed for the prescription of partial occlusion of blood flow. The partial occlusion of blood flow will be induced by inflation of a tensiometer on the upper arm and the stethoscope (3MTM Littmann[®] Classic II SE, USA) will be positioned in the medial region of the elbow crease, to verify the absence of the arterial pulse. After the disappearance of the sound, the cuff is deflated slowly until obtaining the first arterial pulse, from which it will be used 50% of this value (in mmHg) for prescribing occlusion during trainings. This pressure will be maintained during the three types of exercises in all grades, including the 2-minute interval in the rest periods (Loenneke et al, 2015).

Training protocol for the experimental group (EG)

For the EG will be held isometric and isotonic concentric exercises to the flexor muscles of the elbow and wrist, using tennis ball, dumbbell and handgrip with the combination of partial occlusion of blood flow by applying a tourniquet. Between exercises modalities there will be given two minutes interval.

Exercises with tennis ball: they will initially be developed 3 series, each series consisting of 10 grips (each grip lasting 3 seconds and rest for 1 second), progressing to 5 grips every week and rest 60 seconds between the series. Then the same sequence will be repeated. After, it will be given two minutes of rest for the next activity (Kong et al, 2014).

Exercises with dumbbell: they will initially be carried out with 1 kg load during the first two weeks of training, 2 kg for the last two weeks of the first month and 3 kg for the last 4 weeks. The exercise will be carried out through the elbow flexion with the patient in the sitting position. They will be performed 3 series of 10 movements, maintaining the contraction for 3 seconds, followed by 1 second of rest at the time of member extension. Between each series of 10 contractions, there will be a rest of 60 seconds. There will be given 2 minutes of rest at the end of this exercise, before the next activity (Salimi et al, 2013).

Exercise with handgrip: 3 series of dynamic manual prehension exercise will be performed at the intensity of 40% of MVC, with frequency of 20 contractions per minute (2 sec contraction and 1 second rest). After 3 series of 20 contractions will be given an interval of 1 minute of rest and this activity will be performed until voluntary fatigue and recorded the time and number of series performed by each patient (Hunt et al, 2012; Uy et al, 2013).

The home exercise program will consist of isometric exercises performed with tennis ball, similar to the protocol described above, but without the PBFR. Two sequences with 3 series of 10 grips will be performed once a day, for 3 days of the week when they are not training in the ambulatory with the physical therapist. Patients will first be guided by the physical therapist who will deliver all the guidelines through explanatory leaflet as well as tennis balls and a daily control of training. Every day the physical therapist will make a phone call in order to monitor and control the treatment (Hunt et al, 2012).

Training protocol for the Control group (CG)

CG realizará os mesmos exercícios isométricos e isotônicos concêntricos em ambulatório e domicílio descritos anteriormente para o grupo experimental, excetuando pela não aplicação do torniquete.

Completion of the program

At the end of the 3rd day of the 8th week of training, will be started the reassessment of patients according to the above-mentioned outcomes.

The frequency of patients during ambulatory care and home training for both groups will be included for treatment accession purposes, being considered frequency equal to or higher than 75% for implementing the program for data analysis. Lower frequency will be considered loss of follow up.

Outcome measures

It is expected that physical exercises with PBFR increase the diameter and vessel flow of uull prior to the confection of AVF, as well as changes in their morphology and function and vessel structural adaptation.

Statistical analysis

The sample size calculation will be done through a pilot study with approximately 10 patients, where will assess the increase in the external diameter of the cephalic vein of the non-dominant upper limb, with 5 patients for each group (G Power version 3.1.9.2.), considering alpha of 0.05 and power of 0.80.

Initially will be performed descriptive analysis of the data expressed through average $\pm$ standard deviation, confidence interval of 95% and frequency distribution. The normality distribution will be used for the continuous variables, by the Shapiro-Wilk test and the homogeneity through the Levene test. Comparisons between groups will be held the Student t test paired and/or Mann-Whitney test. For data analysis, will be used SPSS software for Windows version 20.0 and considered p value less than 0.05 as significant.

Discussion

We hope that the physical exercise protocol associated with PBFR for the member to receive the AVF can provide structural adaptation of the vessel by increasing its diameter and volume of blood flow to the forearm vessels compared to conventional exercise program without flow restriction.

Studies show efficacy in increasing the diameter and flow of the blood vessels to the forearm muscles after exercise (Rus et al, 2005; Kumar et al, 2010; Rus et al, 2005; Uy et al, 2013; Salimi et al, 2013). Exercises with the ball showed significant improvement in the size of the cephalic vein and blood flow volume (Kong et al 2014), while others emphasize that the exercise with resistance to the hands increases the vessel diameter compared those who do not perform exercises after surgery to make the AVF (Rus et al, 2005; Rus et al, 2005), in patients who already have the AVF. Kumar et al (2010) demonstrated that a simple exercise program to the forearm muscles in patients without a vascular access resulted in increased arterial blood flow rate at rest, as well as increased arterial and venous diameter in patients with CKD for exercised member, however without the application of a tourniquet.

The completion of the exercise with restriction of blood flow causes in the vessel the flow-mediated dilation, which is secondary to changes in shear strength induced by the

muscle contractions during the exercise (Green et al, 2004). These alter the endothelium involving vasodilators including increased production and synthesis of nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI₂), antioxidant defenses and the reduction of reactive oxygen species, adhesion molecules and vasoconstrictive factors (endothelin-1) (Credeur et al, 2010).

In muscle, PBFR in combination with low load resistance exercise results in muscle hypertrophy and strength gain by stimulating muscle protein synthesis. The increase in muscle protein synthesis can be triggered by metabolic fatigue induced by accumulation and this, together with reduced oxygen content atmosphere can increase the recruitment of the upper threshold fibers (type II) through stimulation of group III and IV of metabolic afferent nerve fibers (Loenneke et al, 2015).

To date it has not been observed if the performance of an exercise program added to BFR to upper limb before the confection of the AVF may have more favorable effects to increase the diameter and flow of the blood vessels compared to the isolated physical exercise.

Conclusion

Physical training associated with PBFR in patients with CKD prior to the confection of the AVF can present itself as an alternative to increasing the diameter and distensibility of the wall of the cephalic vein, diameter, flow rate and systolic peak of the radial artery, reducing rates for graft losses and allowing greater survival rates even for patients who will carry out hemodialysis.

References

- Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK (2001) Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 60(4): 1443-51.
- Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R (2004) Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 561(Pt 1):1–25.
- Hunt JEA, Walton LA, Ferguson RA (2012) Brachial artery modifications to blood flow-restricted handgrip training and detraining. *J Appl Physiol* 112(1): 956–61.

Kong S, Lee KS, Kim J, Ho Jang S (2014) The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Ann Rehabil Med* 38(5): 648-57.

Kumar S, Seward J, Wilcox A, Torella F (2010) Influence of muscle training on resting blood flow and forearm vessel diameter in patients with chronic renal failure. *British Journal of Surgery* 97(1): 835–38.

Leaf DA, MacRae HS, Grant E, Kraut J (2003) Isometric exercise increases the size of forearm veins in patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci* 325: 115-9.

Lockhart ME, Robbin ML, Allon M (2004) Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. *J Ultrasound Med* 23(1): 161–68.

Loenneke JP, Kim D, Fahs CA et al (2015) Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation, *Muscle Nerve* 5(1): 713–21.

Loenneke JP, Pujol TJ (2009) The use of occlusion training to produce muscle hypertrophy. *Strength Cond J* 31(3): 77–84.

Loenneke, JP, Fahs CA, Rossow LM et al (2012) Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol* 112: 2903–12.

Malovrh, M (1998) Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13(1): 125–29.

McGrogan DG, Maxwell AP, Inston NG et al (2014) Preserving arteriovenous fistula outcomes during surgical Training. *J Vasc Access* 15(6): 474-80.

National Kidney Foundation (2002) K/DOQI: Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, And Stratification. *Am j kidney dis* 39(2 suppl 1): 1–266.

Niebauer J, Cooke JP (1996) Cardiovascular Effects of Exercise: Role of Endothelial Shear Stress. *J Am Coll Cardiol* 28(1): 1652– 60.

Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM et al (2002) Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61(1): 305-16.

Robbin ML, Gallichio MH, Deierhoi MH et al (2000) US Vascular mapping before hemodialysis access placement. *Radiology* 217(1): 83–8.

Rus RR, Ponikvar R, Kenda R, Buturovic-Ponikvar J (2005) Effects of handgrip training and intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal failure. *Ther Apher Dial* 9: 241-4.

Rus RR, Ponikvar R, Kenda RB, Buturovic-Ponikvar J (2005) Effect of intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal disease. *Hemodialysis International* 9(1): 275–80.

Salimi R, Nassiri GM, Moradi M, Varzian AK, Farajzadegan Z, Saleki, M (2013) Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 14(3): 239-44.

Solid CA, Carlin C (2012) Timing of arteriovenous fistula placement and Medicare costs during dialysis initiation. *Am J Nephrol* 35(6): 498-508.

Uy AL, Jindal RM, Herndon TW, Yuan CM, Abbott KC, Hurst FP (2013) Impact of isometric handgrip exercises on cephalic vein diameter in non-AVF candidates, a pilot study. *J Vasc Access* 14(2): 157-63.

Wendelhag I, Fagerberg B, Wikstrand J (1999) Adding ischemic hand exercise during occlusion of the brachial artery increases the flow-mediated vasodilation in ultrasound studies of endothelial function. *Clin Physiol* 19: 279-83.

APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Jefferson Belarmino Nunes Barbosa, endereço: rua Guarani, nº 145, Afogados, Recife-PE, CEP: 50750-120. Telefone: (81) 98715-3748, email: jb_nunes1987@yahoo.com.br, está sob a orientação de: Patrícia Erika de Melo Marinho, telefones para contato: (81)2126-8496, e-mail: patmarinho@yahoo.com.br .

Este documento pode conter algumas informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando. Após, caso aceite, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Este projeto tem o objetivo de analisar o efeito de um programa de exercícios físicos nas alterações morfológicas do vaso (tamanho e fluxo do sangue) para confecção de fístula arteriovenosa (FAV). Será realizado no Ambulatório de Fisioterapia e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, localizado no Departamento de Fisioterapia da UFPE.

Caso decida aceitar o convite, você será submetido (a) a uma avaliação inicial onde você responderá a um questionário para avaliação do funcionamento mental (Mini-Exame do Estado Mental), e outro questionário contendo dados pessoais e profissionais. Também será aferido peso, altura, pressão arterial e alguns dados clínicos que serão vistos em prontuário na sua frente, que está armazenado no ambulatório. Esta avaliação terá duração de aproximadamente 30 minutos. Após será agendada a data para os exames físicos.

Antes da realização o senhor (a) será orientado (a) a não ingerir cafeína, não fumar ou ser exposto (a) e não realizar de exercícios físicos por pelo menos 12 horas antes do exame.

Para os testes você ficará na posição sentada por 20 minutos, aos 10 minutos nesta posição será verificada a pressão arterial e será realizada a avaliação da circunferência do antebraço, utilizando uma fita métrica de nylon que contornará seu braço.

Ao término dos 20 minutos, será realizada a avaliação dos vasos sanguíneos do antebraço dos membros superiores através de ultrassonografia. Você permanecerá sentado e o avaliador utilizará um equipamento com gel e realizará pequenos movimentos com mínima pressão em seu antebraço. Em determinado momento deste exame será necessário utilizar um torniquete (garrote) que aplicará uma pressão na região próxima ao cotovelo para reduzir o fluxo sanguíneo, que não causará dor nem desconforto, dando continuidade ao procedimento.

O último exame será para avaliar a força dos membros superiores através de um equipamento em que será necessário fazer uma contração máxima dos músculos do punho por um curto período de tempo. Será repetido este movimento 2 vezes, com descanso de 5 minutos entre eles. O exame físico terá duração de aproximadamente 50 minutos.

Estes 3 testes serão repetidos ao final do programa.

Em seguida, você será submetido a um programa de exercícios físicos para o membro superior não dominante escolhido, que terá duração de 8 semanas.

Você virá 2 dias da semana ao ambulatório de fisioterapia do HC-UFPE e realizará exercícios de apertar uma bola de tênis, flexão de cotovelo com halter com carga que irá variar de acordo com a semana de treino e apertar um exercitador de mão. Durante 3 dias da semana você realizará exercícios de apertar de bola de tênis em casa.

Serão dadas todas as orientações, serão entregues um folheto explicativo, materiais para os exercícios (bola de tênis) e um diário de controle de realização do treinamento. Serão realizadas ligações nos dias de realização dos procedimentos em domicílio para lhe auxiliar no controle dos procedimentos. A duração, frequência e intensidade dos exercícios serão ditas pelo instrutor.

O programa terminará ao final do 3º dia de treinamento da última semana da realização de procedimentos em domicílio.

Em seguida será realizada a reavaliação. Os instrutores lhes ajudarão em todos os momentos. Sua participação encerrará ao final da reavaliação. Os dados obtidos poderão ser publicados, porém seus dados pessoais serão mantidos em sigilo.

Pode haver o risco direto por dor, sensação de formigamento, peso e dormência no membro em que serão realizados os procedimentos, na realização das avaliações, nas intervenções e pouco tempo após os procedimentos, não havendo estes riscos nos exercícios propostos em domicílio. Caso ocorram, o participante terá o direito à não dar continuidade nos procedimentos se não sentir-se à vontade para tal.

O benefício direto que se espera obter aos pesquisados é haver uma alteração no diâmetro e fluxo dos vasos testados a partir do fortalecimento dos músculos do antebraço, causando uma adaptação estrutural devido ao tipo de exercício e ao período de duração do programa. Estes aspectos citados são importantes para facilitar a realização da confecção das fístulas, para reduzir os índices de insucesso quanto ao processo de maturação e insuficiência das fístulas, prevenir reabordagens cirúrgicas relacionadas a este acesso, ocasionando um maior período de duração da FAV, além da realização da hemodiálise com melhor qualidade.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não haverá identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador Jefferson Belarmino Nunes Barbosa e da orientadora Patrícia Erika de Melo Marinho, nos endereços acima informados, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa.

Em caso de dúvidas sobre a parte ética deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE, no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar da pesquisa “Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento.

Local e data _____, _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

(02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE 4 - QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Anamnese

Data de avaliação: ____/____/____

Nome: _____ Idade: _____; Ocupação: _____

Data de nascimento: ____/____/____; Sexo: _____

Peso (Kg): _____, Altura (m): _____; Índice de massa corporal (IMC): _____

Desenvolve algum tipo de trabalho manual com cargas elevada?

Sim (); Não (); Qual(is): _____

Apresenta história prévia ou sinais e sintomas que causem suspeita de acidente cardiovascular?

Sim (); Não ()

Apresenta lesões traumato-ortopédicas em cervical, ombro, cotovelo, punho e (ou) mão não tratadas? Sim (); Não ()

Apresenta deficiência física em MMSS, visual e (ou) auditiva? Sim (); Não ()

Etiologia da DRC

HAS	
Diabetes Mellitus (DM)	
Doença cardiovascular	
Doença reumática	
Câncer de próstata	
Doença renal	
Indeterminada	
Outras	

Quais: _____

Exames

TFG – CKD-EPI	
TFG – MDRD	
Ureia	
Creatinina	
Cálcio (Ca ⁺)	
Fósforo (Po ₄)	
Sódio (Na ⁺)	
Potássio (K ⁺)	
Hematócrito	
Hemoglobina	

Estágio da DRC: _____

Realiza ou realizou TRS: Sim (); Não (); Quais já realizou: _____;

Já foi confeccionado FAV em MMSS: Sim (); Não (); Local: _____

Motivo da falha da FAV: Trombose (), Estenose (), Insuficiência (), Outras ();

Qual (is): _____

Medicações em uso: _____

Exame físico

Membro não-dominante: D (); E ()

Pressão arterial

Antes intervenção: 1º _____; 2º _____, Data: _____;

50% da PAS para prescrição do torniquete: _____

Perimetria (cm)

Antes intervenção, Data: _____; 1ª: _____, 2ª: _____, 3ª: _____, Maior valor: _____

Após intervenção, Data: _____; 1ª: _____, 2ª: _____, 3ª: _____, Maior valor: _____

Morfologia dos vasos

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DO ANTEBRAÇO												
Paciente												
Antes intervenção					Data			Após intervenção			Data	
Variável	Vaso	1	2	3	Maior valor	%	1	2	3	Maior valor	%	
1 cm												
Diâmetro (mm)	Artéria radial											
	Veia cefálica											
Velocidade de pico sistólico (cm/s)	Artéria radial											
Velocidade média (cm/s)	Artéria radial											
10 cm												
Diâmetro (mm)	Artéria radial											
	Veia cefálica											
Velocidade de pico sistólico (cm/s)	Artéria radial											
Velocidade média (cm/s)	Artéria radial											
20 cm												
Diâmetro (mm)	Artéria radial											
	Veia cefálica											
Velocidade de pico sistólico (cm/s)	Artéria radial											
Velocidade média (cm/s)	Artéria radial											
Aplicação de torniquete												
Distensibilidade da veia cefálica (mm)	2 cm											
	10 cm											
	20 cm											

Dinamometria (Kgf)

Antes intervenção, Data: _____; 1ª: _____, 2ª: _____, 3ª: _____, Maior valor: _____

Após intervenção, Data: _____; 1ª: _____, 2ª: _____, 3ª: _____, Maior valor: _____

APÊNDICE 5 - FOLHETO EXPLICATIVO PARA OS EXERCÍCIOS EM CASA

- Material: Bola de tênis
- Como realizar: Apertar a bola por 3 segundos e descansar por 1 segundos;
 - 1ª semana - 10 apertos por 6 vezes
 - 2ª semana – 15 apertos por 6 vezes
 - 3ª semana – 20 apertos por 6 vezes
 - 4ª semana – 25 apertos por 6 vezes
 - 5ª semana – 30 apertos por 6 vezes
 - 6ª semana – 35 apertos por 6 vezes
 - 7ª semana – 40 apertos por 6 vezes
 - 8ª semana – 45 apertos por 6 vezes

Demonstrativo:



APÊNDICE 6 - DIÁRIO DE CONTROLE

- Deverá ser registrada a data em que foi realizado o exercício;
- No atendimento será registrado pelo instrutor;
- Em casa, por você ou algum responsável;

Semana	Série	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
1 ^a	6 x 10					
2 ^a	6 x 15					
3 ^a	6 x 20					
4 ^a	6 x 25					
5 ^a	6 x 30					
6 ^a	6 x 35					
7 ^a	6 x 40					
8 ^a	6 x 45					

APÊNDICE 7 - FICHAS DE INTERVENÇÃO (CONTROLE E INTERVENÇÃO)

TREINAMENTO MUSCULAR – GRUPO CONTROLE									
Paciente						PA / POP	X	Força / 40%CMV	
Semana	Sessão	Data	B. de tênis	1	2	Halter		Handgrip	
			Freq.	Visto	Visto	Carga (kg)	Visto	Tempo	Frequência
1	1		3x10			1			
	2		3x10			1			
2	3		3x15			1			
	4		3x15			1			
3	5		3x20			2			
	6		3x20			2			
4	7		3x25			2			
	8		3x25			2			
5	9		3x30			3			
	10		3x30			3			
6	11		3x35			3			
	12		3x35			3			
7	13		3x40			3			
	14		3x40			3			
8	15		3x45			3			
	16		3x45			3			

TREINAMENTO MUSCULAR – GRUPO EXPERIMENTAL										
Paciente							PA / PO		Força / 40%CMV	
Semana	Sessão	Data	Torniquete	B. de tênis	1	2	Halter		Handgrip	
				Freq.	Visto	Visto	Carga (kg)	Visto	Tempo	Frequência
1	1			3x10			1			
	2			3x10			1			
2	3			3x15			1			
	4			3x15			1			
3	5			3x20			2			
	6			3x20			2			
4	7			3x25			2			
	8			3x25			2			
5	9			3x30			3			
	10			3x30			3			
6	11			3x35			3			
	12			3x35			3			
7	13			3x40			3			
	14			3x40			3			
8	15			3x45			3			
	16			3x45			3			

APÊNDICE 8 – DECLARAÇÃO DE COMPARECIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DECLARAÇÃO DE COMPARECIMENTO

Declaro, para os devidos fins, que o (a) Sr.(a) _____
_____ compareceu ao Hospital das
Clínicas da UFPE no dia ____/____/____ durante o período _____
com o objetivo de _____

Recife, ____/____/____

Assinatura / Carimbo

APÊNDICE 9 - DECLARAÇÃO DE ORÇAMENTO

Declaramos que os custos orçamentários correspondentes ao projeto de pesquisa “Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado” serão relacionados aos gastos com materiais de escritório, equipamentos para avaliação e intervenção, conforme listados abaixo:

Material	Custo (R\$)
Resmas de papel A4, 75g/m ² - 5 unidades	50,00
Cartuchos de tinta preta para impressora – 03 unidades	90,00
Cartuchos de tinta colorida para impressora – 02 unidades	70,00
Canetas - 01 caixa com 50 unidades.	20,00
Cópias do teste e instrumentos	35,00
Prancheta	7,00
Foto cópias	50,00
1 caixa de CD's com 10 unidades	10,00
Esfigmomanômetro aneróide manual Premium – 3 unidades (R\$ 60,00 cada)	180,00
Handgrip com carga ajustável de 5 a 20 Kg – 3 unidades (R\$ 42,00 cada)	126,00
Handgrip com carga ajustável de 10 a 40 Kg – 3 unidades (R\$ 55,00 cada)	165,00
Halteres emborrachado 1kg – 3 unidades (R\$ 12,90 cada)	38,70
Halteres emborrachado 2kg – 3 unidades (R\$ 20,90 cada)	62,70
Halteres emborrachado 3kg – 3 unidades (R\$ 29,90 cada)	89,70
Bolas de tênis - 54 unidades (R\$ 6,00 cada)	324,00
Fita métrica de nylon – 1 unidade	5,00
Ultrassom Sonoace R3 (Samsung Medison - Coreia do Sul)*	75.000,00
Estetoscópio 3M TM Littmann [®] Classic II SE, USA	420,00
Dinamômetro manual (Dinamometer Smedley – Type hand, marca Saehan – Coreia*)	1.499,00
Total	78.242,10

* Disponíveis nos locais de pesquisa

O custo total relativo ao projeto de pesquisa foi de inteira responsabilidade do pesquisador, sem nenhum ônus para a instituição.

ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE- 
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado.

Pesquisador: Jefferson Belamino Nunes Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50810715.3.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.349.017

Apresentação do Projeto:

O presente projeto intitulado "Eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos sanguíneos do antebraço na Doença Renal Crônica: ensaio clínico randomizado" é um projeto de pesquisa elaborado para ser apresentado ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFPE, submetido pelo pesquisador Jefferson Belamino Nunes Barbosa para este obter o título de mestre e orientado pela Drª Patricia Erika de Melo Marinho do Departamento de Fisioterapia desta universidade.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Analisar a eficácia do exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo sobre o diâmetro e o fluxo dos vasos, força muscular e circunferência do antebraço em pacientes com DRC anterior a confecção de FAV.

Específicos:

Traçar o perfil dos pacientes com DRC quanto as características clínicas e laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina) e taxa de filtração glomerular;

Avaliar as condições vasculares, a força muscular e a circunferência do antebraço do membro superior não dominante, antes e após os programas de exercícios;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2125-8558 **E-mail:** cepcos@ufpe.br

Página 01 de 09

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE- 
---	---

Continuação do Parecer: 1.349.017

Outros	Carta_de_anuencia_nefrologia.pdf	04/11/2015 13:27:48	Jefferson Belamino Nunes Barbosa	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_lab_cardio.pdf	04/11/2015 13:29:40	Jefferson Belamino Nunes Barbosa	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_Amb_fisioterapia.pdf	04/11/2015 13:22:58	Jefferson Belamino Nunes Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/11/2015 13:14:36	Jefferson Belamino Nunes Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 03 de Dezembro de 2015

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2125-8558 **E-mail:** cepcos@ufpe.br

Página 02 de 09

ANEXO B – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO:

- Dia da Semana (1 Ponto).....()
- Dia do mês (1 Ponto)()
- Mês (1 Ponto).....()
- Ano (1 Ponto)()
- Hora Aproximada (1 Ponto).....()
- Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto).....()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 Ponto).....()
- Bairro ou Rua próxima (1 Ponto).....()
- Cidade (1 Ponto).....()
- Estado (1 Ponto).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não correlacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.....()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

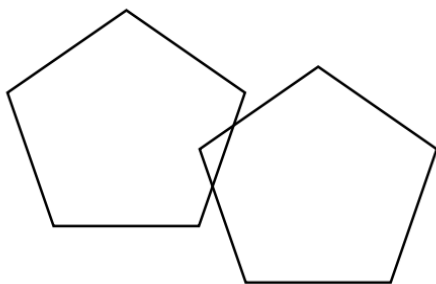
- (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente
(1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente soletrar mundo de trás pra frente)

EVOCACÃO

- Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra).....()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....()
- Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto)()
- Comando: Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos).....()
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....()
- Escrever uma frase “Um pensamento, idéia completa” (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()



ESCORE (____/ 30)

ANEXO C - NORMAS DA REVISTA THE INTERNATIONAL JOURNAL OF THERAPY AND REHABILITATION

The International Journal of Therapy and Rehabilitation (IJTR) is a monthly peer-reviewed journal which aims to promote interdisciplinary practice through the dissemination of **high quality** original research and scholarly articles from all disciplines involved in therapy and rehabilitation. We welcome submissions from both first time and experienced authors. If you have never written for publication before, please contact the editor, Vicki Williams (vicki.williams@markallengroup.com). For all authors — the technical guidelines apply to ALL categories of submission. They can be found following the Categories of Submission section below. Please read the technical guidelines carefully before submitting.

Submit your manuscript to IJTR

All articles submitted are subject to double-blind peer review. Publication cannot be guaranteed.

Categories of Submission

Articles published in IJTR will normally fall into one of the following categories—any necessity for shorter or longer articles should be discussed with the editor. **Word count does not include references.**

1) Research

IJTR welcomes quantitative, qualitative and mixed methodology primary research that addresses any aspect of rehabilitation and therapy practice, education and management. Abstracts and key points are required as per technical guidelines. The outcome of your research and its implications for clinical practice must be discussed. We suggest that you use the following general structure and adapt it according to your specific focus and methodology:

Abstract

Introduction: Provides context for the study, can involve a literature review, if appropriate, of the evidence.

This section should serve to justify the study, clearly stating aims/objectives and hypotheses as appropriate.

Methods: Should cover the following elements, with the appropriate headings and content specific to the type of research:

- **Methodology** — factors such as conceptual framework, design and methods, including elements relevant to research approach; for example, randomization, blinding, measurement tools, interview or focus group schedule as appropriate.
- **Setting and timescales** — general location; month and year study was commenced and completed.
- **Participants** — nature of sample, inclusion and exclusion criteria. Numbers recruited, and those entering and completing the study if appropriate.
- **Ethical approval for the study** — who granted it.
- **Interventions** — details of any intervention protocol, duration, who was involved and in what setting.

Findings: Presented in an accessible way; using appropriate data analysis, tables/figures/diagrams, and anonymized direct quotations as appropriate (see technical guidelines).

Discussion: The main findings should be stated, and the discussion should evaluate the strengths and limitations of the study. The methodology and findings of the study should be compared and contrasted to the evidence published in the area. The findings should be interpreted and possible reasons for the findings should be explored. The implications for the practice of therapy and rehabilitation professionals must be explored. Any limitations of the study should be acknowledged.

Conclusions: The conclusions should be succinct and logically ordered summaries of data you have presented. Identify gaps in present knowledge and suggest future initiatives.

Word range: **2500–5000 words**. Reference limit: 40

2) Critical review

Critical reviews of the literature provide a clear and up-to-date synthesis of the evidence in relation to a topic that is relevant to health professionals working in therapy and rehabilitation. The aim is to provide an update of recent developments and encourage interest and further discussion/work on the subject. Abstracts and key points are required and the inclusion of tables and figures, as per technical guidelines, is strongly encouraged.

General structure:

Abstract

Introduction: Provides context. Should serve to justify the review, clearly stating aims/objectives and hypotheses as appropriate.

Methods: This should provide detail of the methodology used for the review, including for example: databases used, search strategies, inclusion/exclusion criteria for research articles, evaluation of the quality of evidence gathered, details of analysis, as appropriate.

Findings: This is a review of the evidence and should address the review's aims and objectives methodically, with sub-headings to signpost each section. All statements should be supported by evidence, and the quality and relevant details of this evidence should be provided. Where the quality of the research limits the ability to draw strong inferences it should be clearly stated.

Conclusions: Should summarize the review evidence, and highlight areas for further research/work. Limitations of the review should be stated. Sources of further information and details of research currently under way are useful.

Maximum word count: **2500–3500 words**; Reference limit: 50

3) Analysis

These articles are evidence-based essays, allowing the author to discuss and raise awareness of important developments and issues relating to an identified area of therapy and rehabilitation. Submissions are particularly welcome for areas that may benefit from input from a variety of professions, or from the perspective of different countries. Abstracts and key points are required.

Introduction: Provides context. Should serve to justify the discussion, clearly stating aims.

Main body: Should include sub-headings and make use of figures and tables as appropriate. Key statements must be supported by references and/or research. While opinion may be expressed, it should be clearly stated as such, and for this purpose, the occupational background of the author should be declared.

Conclusions: Should be a succinct summary of the evidence/opinions presented. Suggest areas for future research/clinical implications.

Word range: **2500–3500 words**. Reference limit: 40

4) Case report

These articles are invited from authors who have an interesting case or therapy approach, the details of which would have important implications for the IJTR readership. Cases that demonstrate novel approaches to interdisciplinary working are particularly welcomed. Abstracts (with background, content and conclusions) and key points are required.

General structure:

- Case history
- Detailed therapy pathway—highlighting clinical reasoning and reflective processes, from assessment to outcome. Evidence-based practice is required. Signed consent for publication from participants is required (see ethics statement in IJTR editorial policy). The inclusion of tables and figures is strongly encouraged.

Word range: **2000–3000 words**. Reference limit: 30

5) Research methodology

Articles helping professionals involved in therapy and rehabilitation to **examine the types of research designs used to build the evidence base for practice**. Articles can focus on quantitative, qualitative or mixed methodologies and associated methods. They can be general in scope or focus on a specific research approach used to examine a particular aspect of therapy. These articles can be split over journal issues, and this should be discussed with the editor before submission.

Word range: **2500–4500 words**. Reference limit: 40

6) Practice-based papers

Practice-based papers should be on topics such as interprofessional working, 7-day working, expert witness, clinical case studies (see case report section), clinical audits, or innovations in practice—for example, if you have introduced a new service, developed local guidelines, introduced new ways of working etc.

Maximum word count: **3000 words**

7) Professional issues

Topics for this section should focus on legal aspects, and anything related to career and personal development.

Maximum word count: **2500 words**

8) Conference reports

Conference reports are short pieces, where the content of a conference is discussed. This may be used to highlight change, new pieces of research, and discuss current issues in therapy and rehabilitation. It is not peer reviewed, and may include opinion, so long as it is clear which comments are opinion based.

Abstract and keywords not required.

Maximum word count: **700 words**. Reference limit: 5

9) Book reviews

Reviews should be submitted by email, either within the body of the email or as an attachment to ijtr@markallengroup.com.

For the review itself we encourage personal opinions, comment on how useful you found the book from a professional point of view, who you think may benefit from reading it, and any constructive criticism you may have—rather than a purely descriptive account.

Word range: **500–1000 words**.

10) Letter to the editor

These can provide comment on previous articles in the journal or on any relevant topic to therapy and rehabilitation. The editor reserves the right to shorten letters.

Maximum word count: **500 words**. Reference limit: 5

IJTR editorial policy

IJTR aims to publish articles that meet acceptable ethical and research governance standards.

Ethical approval

Authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Research articles must clearly state how ethical and/or research governance approval was satisfied. The research must have been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed, and subjects must have given informed consent to the work, the article should contain a statement to this effect.

Patient anonymity

Authors must state that anonymity and confidentiality were assured, and must ensure that any procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines. Informed consent from participants should be detailed. Identifying details should be omitted if they are not essential. Information or illustrations that may identify a patient/volunteer must state that consent has been obtained giving permission for the material to be published. A consent form must be signed and dated by the authors, the patient(s) and a witness, with their names printed underneath prior to publication. It is the author's responsibility to ensure all appropriate consents have been obtained.

Conflict of interest

The authors must declare any conflict of interest, including any possible interest, financial or otherwise, that may embarrass the author or the journal if revealed at a later date.

Copyright

MA Healthcare will hold exclusive rights to all articles published.

IJTR will only consider submissions if the content has not been published, or submitted simultaneously for publication elsewhere. Articles must not substantially duplicate material already published. Implicit in the act of submission of a manuscript is author compliance with this policy. When submitting a manuscript the author must provide a full statement about all submissions and previous reports that might be regarded as duplicate publication of the same or very similar work. An author must not plagiarize the work of others or self-plagiarize the author's previous work. Exact wording of another author's work must be enclosed in quotation marks, and supported by a reference including the page number. Authors may paraphrase another author's work but must credit the original source in the text. Implicit in the act of submission of a manuscript is affirmation by the author(s) that the submission is their original work.

Technical Guidelines:

Submission:

Articles for IJTR should be submitted on-line at <http://www.edmgr.com/ijtr/default.aspx>. Please provide names and email addresses of two or three people who may be able to review your paper. They must be in your field of work, but not colleagues or aware of the research you are submitting.

If you have any difficulties with submission, or are unsure about article category/guidelines, please email the editor, Vicki Williams, at vicki.williams@markallengroup.com. When the article is submitted you will receive an email confirming that your article has arrived and is being reviewed. If you do not receive this within a few minutes of making a submission, check your spam folder. If you still cannot find the automated email, please email the editor.

Peer review process:

IJTR uses a double-blind peer review process; with at least two independent opinions sought on all manuscripts and referees serving only in their areas of expertise. The review process will take a minimum of four to six weeks. Details for the submission of amended or revised articles will be sent to you by email. Please add ijtr@markallengroup.com to your address book to ensure that all emails get through. Feedback is returned to authors and a decision made about how to proceed in the following categories: accept, accept with minor revisions, revise and resubmit, reject. Where an article receives two conflicting reviews, the Editor in Chief will make the final decision.

Proofs:

If the final, revised article has been accepted for publication, the corresponding author will receive a PDF copy of the subedited article with author questions (AQs). The corresponding author is then responsible for reviewing content and proofreading the article to ensure accuracy, and returning answers to AQs and other amendments promptly. Major revisions to the text are NOT possible at this stage. There may be a delay of some months from the date of acceptance to publication date, depending on scheduling. However, we aim for this delay to be no longer than four months and in most cases it will be considerably shorter.

Articles:

Title page should carry:

- Title of the article and category of article being submitted.
- The names of the authors (with initials or first names, whichever is preferred).

- Institutional affiliation of each author.
- Full details of each author's current appointment.
- Name, address, email address and contact telephone number of the author responsible for correspondence.

Authorship:

All authors should have made substantive intellectual contribution to the study in the following areas:

- 1) conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- 3) final approval of the version to be published.

Acknowledgements:

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgments section. Financial and material support should also be acknowledged.

Abstract:

This should be between **100 and 200 words** in length. It is designed to develop the reader's interest in the article. For research articles, it should be structured:

Background/Aims; Methods; Findings; Conclusions.

For other articles, it should be structured: Background; Content; Conclusions.

Key words:

Please supply 4-5 suitable key words, which give an overview of the article, giving consideration to how this article could be accessed via a literature search.

Introduction:

The introduction should state the main purpose or question that the article aims to answer or address, and frame the question in the appropriate context. The introduction should explain the importance of addressing the topic and indicate what approach will be used in doing so.

Headings:

Please use plenty of headings and indicate clearly the 'importance' you attach to each one, using bold, underline or italics.

Main body:

Given the wide scope of IJTR, the articles should be aimed at an interdisciplinary and international audience. Therefore knowledge of specific organizations, practices and policies must not be assumed. Please see article category instructions for specific guidance on content.

Conclusions:

The conclusions should be succinct and logically ordered summaries of data you have presented. Identify gaps in present knowledge and suggest future initiatives.

Tables and figures:

Tables and figures are a useful resource to readers. Tables and figures should not be embedded in the text, but at the end of the document. Authors should indicate in the text approximately where tables and figures should be inserted. If authors aim to reproduce figures and tables from another source it is their responsibility to ensure that permission for reproduction is received from the copyright holder before submission.

Tables:

1. Place references and explanatory matter in footnotes, not headings.
2. Explain in footnotes all abbreviations that are used in each table.
3. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge fully.
4. Number tables consecutively in order of their first citation. Ensure that each table is cited in the text.

Figures (illustrations, graphs, bar charts and photographs):

1. Colour is encouraged.
2. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material.
3. Figures should be numbered consecutively in order of their first citation in the text.
4. The resolution of photos must be higher than 300dpi.
5. Please include a title or caption for each.
6. Do not 'embed' the pictures in the document—please placed them at the end of the article, marking in the text where they should appear with, e.g. 'Figure 1 here'.

Conflict of interest:

All authors should provide a conflict of interest statement at the end of the text. Please see Editorial Policies for details.

References

In the text

1. Use the name and year (Harvard) system for references in the text:

As Black and White (1987) have shown...

As already reported (Black and White, 1987)...

2. For three or more authors print the first author's name followed by et al:

As Black et al (1987) have shown...

3. When several references are cited simultaneously, the order should be chronological.

In the reference list

1. Arrange references alphabetically by first author's name.

2. Print the names and initials of all authors for references with six or fewer authors:

Black B, Green G (1965)...

Black B, White W (1963)...

Black B, White W, Green G, Brown B, Tan T (1973)...

Black B, Green G, Tan T (1974)...

Black B, Abel C, Tan T (1975)...

The last three references in the above list are in chronological order as they are cited in the text as 'Black et al'.

For seven or more authors print the first three and add 'et al'—these references are arranged chronological order.

3. The sequence for a journal article is: author(s) (year) Title. Journal (abbreviated as in PubMed) volume (issue): first–last page numbers. For example:

Smith B, Abel CH (1987) Sexual hypersensitivity. *Br J Hosp Med* 33(1): 40–6

To find a PubMed abbreviation, or to check the volume and issue number, go

to: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

While not every article is on PubMed, most are. Those that are not can generally be found through a normal search engine, such as Google.

4. If you are citing something only available online, please provide the weblink. Ensure that the web address is not a homepage, but leads directly to the relevant document. Accessed date is the date the subeditor checks the reference.

Author (1999) Title. www.etc.com/index.html (accessed 5 September 2007)

5. The sequence, layout and punctuation for books are:

Personal author:

Laidler P (1994) *Stroke Rehabilitation: Structure and Strategy*. Chapman & Hall, London

Editor:

Cusack L, Singh S (1994) *HIV and AIDS Care: Practical Approaches*. Chapman & Hall, London: 125–6

Chapter in Book:

Samuels B (1979) Pulmonary complications of AIDS. In: Rand A, Long B (eds) *Management of AIDS*.

Butterworths, London: 387–95

6. Articles that have been submitted for publication but not yet accepted are not acceptable as references.

They should be cited in the text as 'unpublished observations' (XY Smith, unpublished observations, with or without a date). Similarly, 'personal communication' should be inserted in the text in parentheses.

7. Articles that have been accepted for publication but not yet published may be included in the reference list:

Abel HL (2016) Endometriosis. *Br J Hosp Med* (in press)

ANEXO D – EMAIL DE CONFIRMAÇÃO DE APROVAÇÃO AO ARTIGO DE REVISÃO

Em Quarta-feira, 10 de Fevereiro de 2016 23:01, "ijtr@markallengroup.com" <ijtr@markallengroup.com> escreveu:

Thank you for submitting your article to the International Journal of Therapy and Rehabilitation. It has arrived safely and will soon be refereed - this process takes between eight and twelve weeks. If you have any questions then please do not hesitate to contact me. I would be grateful if you could quote your article reference number which appears below in all correspondence:

2016:22:1 Training Protocol for Increased Diameter of Forearms Vessels Before Arteriovenous Fistula Formation for Patients with Chronic Kidney Disease

If you wish to check the progress of your article, you can see on:
<http://www.epress.ac.uk/ijtr/webforms/submission.php?id=4290&article=2255>

Regards,

Lee-Mey Goh
International Journal of Therapy and Rehabilitation
St Jude's Church
Dulwich Road
London
SE24 0PB

Tel: 020 7738 5454
Fax: 020 7978 8316
Email: ijtr@markallengroup.com

ANEXO E - NORMAS DA THE JOURNAL OF VASCULAR ACCESS

Instructions to Authors

[GENERAL INFORMATION](#) | [MANUSCRIPT CHECKLIST](#) | [EDITORIAL POLICIES FOR AUTHORS](#) | [CONTENT TYPE](#) | [SUBMISSION GUIDELINES](#) | [REVIEW AND PUBLICATION PROCESS](#)

Author Resources

[AUTHORSHIP CHANGE FORM](#) | [COPYRIGHT TRANSFER AND AUTHORSHIP RESPONSIBILITY FORM](#) | [LICENSE TO PUBLISH FORM](#) | [MANUSCRIPT CHECKLIST](#) | [OFFPRINT ORDER FORM](#)

The Journal of Vascular Access (JVA) accepts submission through an online submission system. To submit a manuscript go to www.editorialmanager.com/jva and register or log in as an author. If you cannot register or if you think you have registered before, please contact the [Editorial Office](#) before you register again. If you are registered with [ORCID](#) and validated your account in [Editorial Manager](#) you may choose to log in with your personal [ORCID ID](#).

GENERAL INFORMATION

Full name: The Journal of Vascular Access
Journal name abbreviation: J Vasc Access

ISSN: 1129-7298
eISSN: 1724-6032

Indexed in:

Medline/PubMed
Journal Citation Reports
Science Citation Index Expanded
Embase
Scopus
SCImago
Ovid
EBSCO Discovery Service
CNKI
J-Gate
Pubshub

Coordinating Editor

Maurizio Gallieni
Milan, Italy

The Journal of Vascular Access (JVA) is issued six times per year; it considers the publication of original manuscripts dealing with clinical and laboratory investigations in the fast growing field of vascular access. In addition reviews, case reports and clinical trials are welcome, as well as papers dedicated to more practical aspects covering new devices and techniques.

The **Journal of Vascular Access (JVA)** is divided into independent sections, each led by Editors of the highest scientific level:

- Dialysis
- Oncology
- Interventional radiology
- Nutrition
- Nursing
- Intensive care

[Back to top](#)

MANUSCRIPT CHECKLIST

Please use this [checklist](#) to ensure that your manuscript is complete and in compliance with the instructions to authors.

[Back to top](#)

EDITORIAL POLICIES FOR AUTHORS

Manuscripts submitted to The Journal of Vascular Access (JVA) must be an original contribution not previously published in any language or country (except as an abstract or preliminary report) and must not be under consideration for publication elsewhere. Likewise, updates of previously published studies that add little data to an existing publication will not be considered.

The Coordinating Editor and the Editorial Board are primarily responsible for ensuring a fair review process. The final responsibility rests with the authors and the statements and opinions are solely those of the individual authors and contributors.

Authorship

Each person listed as an author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content and agree to be accountable for all aspects related to its accuracy or integrity. This participation must include conception and design of the manuscript, data acquisition or data analysis and interpretation, drafting of the manuscript and/or revising it for critically important intellectual content, revision and final approval of the manuscript and statistical analysis, obtaining funding, administrative, technical, or material support, or supervision. Authors who do not meet the above criteria should be acknowledged in the [Acknowledgments Section](#).

Once a manuscript has been submitted, the order of authorship (including adding or removing authors) cannot be changed without a [written request](#) to the [Editorial Office](#) from the corresponding author and a new [Copyright Transfer and Authorship Responsibility Form](#), must be submitted. If an author is removed, a letter from that author agreeing to his/her removal is required; otherwise the paper should be withdrawn.

Authorship changes cannot be submitted with proof changes. The publisher is not allowed to make such changes and it will delay the publication of your manuscript.

Corresponding author

The corresponding author is responsible for the submission and all communication with the

Journal regarding that submission. It is the corresponding author's responsibility to ensure that all authors meet the required authorship criteria indicated above. The corresponding author is responsible for ensuring that the Acknowledgments section of the manuscript is complete and for ensuring that the conflict of interest disclosures included in the manuscript are accurate and up-to-date.

Copyright

All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer and Authorship Responsibility Form. This form states that each author owns the copyright or has written permission to use all the material in the article. This form must be downloaded from the Journal's website, completed in print, scanned, and uploaded with the manuscript upon submission. Additional forms can be used if necessary. Manuscripts will not be processed until the Copyright Transfer and Author Responsibility Form is received.

Disclosures of conflict of interest

Authors are required to disclose any form of conflict of interest in the Acknowledgments section of the manuscript.

Financial conflict of interest may exist if any financial gain is brought to the author or to his/her family, business partners, or employer by direct or indirect commission; stock ownership or options in manufacturing companies; involvement in any for-profit or not-for-profit corporation where the author or his/her family is a director or recipient of a grant, including consultant and travel costs reimbursement.

Non-financial conflicts of interest may be political, personal, or intellectual.

Funding/Support

All financial and material support for the research and the work reported should be clearly identified in the Acknowledgments section of the manuscript.

Plagiarism, duplicate submission

Research and publication misconduct is considered a serious breach of ethics. The Journal systematically employs iThenticate, a plagiarism detection and prevention software designed to ensure the originality of written work before publication. Manuscripts including plagiarized content will be rejected.

Image manipulation

Figure and illustrations submitted with an article must be original. Image manipulation that may affect data interpretation is a frequent cause of rejection or retraction. For full information, refer to Image integrity.

Use of copyrighted material

If the manuscript submitted includes parts (quotations, tables, or illustrations) to which the authors do not own copyright, then written permission from the copyright owner must be submitted before the peer reviewing process is completed, along with full details on the original source. Give yourself ample time to request and receive permission. Any permission fees required by the copyright owner are the responsibility of the authors.

Research involving human subjects

If manuscripts report research performed on human subjects, human-derived materials, or human medical records, they must have obtained formal review and approval or waiver by an appropriate institutional review board (IRB) or ethics committee and informed consent by all patients involved. The manuscript should contain a statement detailing this, including the name of the ethics committee and the reference number if appropriate. If a study has been granted an exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the name of the committee that granted the exemption) in the Methods section. For investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed and stated in the Methods section of the manuscript.

- **Clinical trial registration**
All clinical trials must be registered at an appropriate online public registry that should be electronically searchable and includes a minimum of data elements (www.icmje.org/#clin_trials). Trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included in the space provided on the online manuscript submission form.
- **Patient confidentiality protection**
When a patient is identifiable in a photograph or in medical records submitted to the Journal, the author(s) must supply the Journal with written permission from all patients (parents or legal guardian for minors) to publish it online and in print or to ensure that personal information and identification is not possible by masking personal data.
- **Research Reporting Guidelines**
Authors are encouraged to use the relevant research reporting guidelines for the study type provided by the EQUATOR Network. This will ensure that you provide enough information for editors, peer reviewers and readers to understand how the research was performed and to judge whether the findings are likely to be reliable.

The key reporting guidelines are:

- Randomized controlled trials (RCTs): CONSORT guidelines
- Systematic reviews and meta-analyses: PRISMA guidelines and MOOSE guidelines
- Observational studies in epidemiology: STROBE guidelines and MOOSE guidelines
- Diagnostic accuracy studies: STARD guidelines
- Quality improvement studies: SQUIRE guidelines

Research involving animals

Experimental research performed on animals must comply with the NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals or equivalent. A statement that research has been performed

according to the NIH Guidelines must be included in the Methods section.

[Back to top](#)

CONTENT TYPE

Original research articles

Previously unpublished manuscripts, describing clinical, pre-clinical, epidemiological investigations, clinical trials, clinical observations, and other relevant investigations that are based on sound patient series, validated analytical methods, and appropriate statistical evaluation.

Original research articles should be structured as follows: Introduction (clearly stating an objective or hypothesis), Methods (describing the study design and methods applied, including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria, and/or participation or response rates, or data sources, and how these were selected for the study), Results (describing the results of the study in context with the published literature and addressing study limitations), and Conclusions (addressing relevant implications for clinical practice or health policy). A structured abstract is required.

Words: max 3000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 6

References: max 50

Complimentary pages: 6 (see [Publication charges](#))

Clinical trial protocols

A clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns human participants to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between an intervention and a health outcome. Each manuscript should be divided as follows: Introduction (stating an objective or hypothesis of the protocols), Methods (describing the design and statistical methods applied, including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria), Results (including data on recruitment, etc.), and Conclusions (placing the protocol in context with the published literature). A structured abstract is required, and trial registration information (name, number, and URL) must be listed in the title page.

Words: max 3000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 6

References: max 50

Complimentary pages: 6 (see [Publication charges](#))

Reviews

Reviews are solicited by the Coordinating Editor on topics that are deemed to be relevant to the audience of the Journal. Containing the current state of knowledge or practice, integrating recent advances with accepted principles and practice, or summarizing and analyzing consensus view of controversial issues in knowledge of practice. A non-structured abstract is required.

Words: max 5000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 8

References: no limit

Complimentary pages: 9 (see [Publication charges](#))

Editorials

The purpose of the editorials is to provide the reader with a balanced overview of relevant and up to date subjects concerning the Journal's aim or future direction. A non-structured abstract is required.

Words: max 4000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 8

References: No limit

Complimentary pages: 6 (see [Publication charges](#))

Techniques in vascular access

This section hosts a series of articles on technical aspects in the creation and management of vascular access patients. The aim of this series is educational, that is information which can be applied in daily clinical practice. The format might be a step by step description of a technique or it can include a case report, which highlights real problems and stimulates the interest of the reader. In the latter case, authors can follow this outline:

- Present pertinent medical history of the problem(s) in the specific patient;
- Outline the treatment options;
- Describe what was done and why;
- Report the outcomes;
- Comment summarizing all issues related to the technique described in the case report.

Words: max 3000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 5

References: max 20

Complimentary pages: 5 (see [Publication charges](#))

Case reports (Published online only)

Case reports will be accepted if they describe a previously undescribed clinical case and are of very high importance for dissemination. Case reports must be structured as follows: Introduction (explaining the importance of the case), Case Description (providing all relevant information), and Conclusions (describing the detailed outcome of the report). A structured abstract is required, color charges do not apply.

Words: max 2000 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: max 3

References: max 10

Complimentary pages: 3 (see [Publication charges](#))

Letters to the Editor (Published online only)

Letters to the Editor are intended to present opinions or comments on articles published in the Journal. Letters are subject to abridgement and editing for style and content. An abstract is not required.

Words: max 500 (excluding figures/tables)

Figures/Tables: 2

References: max 5

Complimentary pages: 2 (see [Publication charges](#))

Letters in reply (Published online only)

If you are the corresponding author of an article cited in a Letter to the Editor and receive an

email invitation to comment on it, you must log in to the system, accept the invitation immediately, and then upload and submit your reply to the Editorial Office. The response must cite the title of the letter, e.g., "Response to (Title of Letter)."

Words: max 500 (excluding figures and tables)

Figures/Tables: 0

References: max 5

Complimentary pages: 1 (see [Publication charges](#))

[Back to top](#)

SUBMISSION GUIDELINES

Manuscripts must be submitted online at www.editorialmanager.com/jva.

First-time users: Click the "Register" button from the menu and enter the requested information. You will receive an email with your username and password. Keep a copy of this information for future reference. If you wish to change any of the data in your profile, log in with your current username and password and update your profile. You only need to register once and should always use the same email address. If you think you have registered before please contact the [Editorial Office](#) before you register again.

We recommend that each time authors log in to the system, they check the email address registered for correspondence.

Submit your manuscript according to the Instructions to Authors. Refer to the [Author Tutorial](#), which offers detailed instructions on initial and revised submission.

Once you have initiated a submission, you can leave it and continue later, as the system will save your information. The corresponding author will be able to track the progress of the submission through the system. Should you have any difficulties, please contact the [Editorial Office](#).

You must submit separate files for the following:

- Manuscript file
- Figures
- Supplementary online-only materials, if included in your manuscript
- [Copyright Transfer and Author Responsibility Form](#)

Manuscript preparation

Submissions need to be of sufficient editing quality in order that they are easily interpreted by the readership of the Journal. If submitted work does not meet this standard, it will be returned to the authors. The Journal follows the [AMA Manual of Style](#) for manuscripts submitted to biomedical journals.

Set your document as A4 (International Standard: ISO 216) paper, use double line spacing, Arial font size 12, number all pages, do not justify the right margin, and do not use line numbers. Save your manuscript as a Word document (.doc, .docx, or previous).

Structure your manuscript file as follows: Title page, Abstract and key words, Text, Acknowledgments, References, Tables, Figure legends.

Title page

The first page (title page) of your manuscript file must include the following information:

- Full title (max 135 characters including letters and spaces), which must be concise and informative.
- Short title (max 75 characters, including letters and spaces).
- All authors listed as first name, initials, and last name (i.e., Paul M. Smith) with highest academic or medical degree first.
- Institutional affiliation for each author, using superscripts and not symbols (e.g., Paul M. Smith¹).
- Corresponding author's information (full mailing address, phone and fax numbers, email address); this is usually the submitting author.
- Clinical Trial Protocol number when submitting a Clinical Trial Protocol.
- Online-only supplementary material, with a short description.
- If you are submitting a manuscript that has been rejected previously, please inform the Journal of the previous review comments, and subsequent revision of the manuscript.
- Manuscript word count (excluding figures and tables).

Abstract and key words

The abstract must not exceed 250 words and must be structured and divided in the sections indicated in each [article type](#).

Below the abstract, identify 3 to 6 key words in alphabetical order under which you believe the article should be indexed. Use terms from the Medical Subject Headings list from Index Medicus whenever possible. A library of terms is available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Manuscript text

Divide the text into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Conclusions. Use commas (,) to separate thousands and full stop (.) for decimals (e.g. 12,354.55). Include tables in the manuscript file, after the references. Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. Figures must be submitted as separate files and not embedded in the Word document.

Units of measure

Laboratory values are expressed using conventional units of measure, with relevant Système International (SI) conversion factors expressed secondarily (in parentheses) only at first mention. Articles that contain numerous conversion factors may list them together in a paragraph at the end of the Methods section. In tables and figures, a conversion factor to SI units should be provided in a footnote or legend. The metric system is preferred for the expression of length, area, mass, and volume. For more details, see the Units of Measure conversion table on the website of the [AMA Manual of Style](#).

Names of drugs, devices, and other products

Use non-proprietary names of drugs, devices, and other products, unless the specific trade name of a drug is essential to the discussion.

Abbreviations

Use only standard abbreviations: the full term for which an abbreviation stands for should precede its first use in the text. Do not use abbreviations in the title. All abbreviations must be spelled out when they are used for the first time in the abstract and again when they are used for the first time in the text. Abbreviations should appear first in parentheses immediately after the term or phrase to which they refer. Every abbreviation used in any table or figure should be defined in each corresponding legend. Please refer to the [AMA Manual of Style](#) for a listing

of acceptable abbreviations and acronyms.

Acknowledgments

List in this section:

- Any substantial contribution when provided by a person different from the author and list all other persons who do not fulfil authorship criteria.
 - The assistance of medical writing experts.
 - All participating group authors who do not meet the full authorship criteria.
 - All sources of funding for the manuscript and the financial disclosures for all authors.
- Written permission must be obtained to include the names of all individuals included in the Acknowledgments section.

If the manuscript has been presented at a meeting, please indicate in this section its name, location, and date.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. Personal communications, unpublished data, abstracts, and oral or poster presentations should be limited and incorporated in parentheses within the text without a reference number. A signed permission should be included from each individual identified in a personal communication or as a source for unpublished data, as well as the date of communication.

- References should follow the text and begin on a separate page.
- References must be double line spaced and numbered consecutively in order of appearance within the text, using the automated numbering tool of Word.
- Identify references in text, tables, and legends in Arabic numerals in parentheses, i.e. (7).
- List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add et al.
- References used within tables or figure legends should be included in the reference list and numbered in consecutive order according to the table/figure citation in the text.
- Journals' names should be abbreviated according to Index Medicus/Medline. If there is any doubt about abbreviation of a journal name, it should be spelled out completely.
- Any references to studies (including books or articles) that have been accepted for publication, but not yet published, should indicate where they will be published and have the term "in press" in the reference in place of volume and page numbers. These must be updated prior to publication, if possible.
- Do not add a discussion or comment to a reference.
- Suffixes such as Jr, Sr, and III follow author's initials.

Examples of reference style:

1. Standard journal article

Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-1693.

2. Book

Domino FJ, Baldor RA, Grimes JA, Golding J, eds. *5-Minute Clinical Consult*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2014; 492-498.

3. Chapter in book

Yaksh TL, Luo ZD. Anatomy of the pain processing system. In: Waldman SD, ed. Pain Management. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011; 10-18.

4. Online-only reference

References to web resources must always include the full link and the date the information was accessed and the link was live. (e.g. U.S. Food and Drug Administration. Postmarket drug safety information for patients and providers. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>. Accessed June 10, 2014.)

Tables

Submit tables in your manuscript file after references. Do not submit them as separate files. As a general rule, tables should not unnecessarily offer duplicate information given within the text. Starting on a new page, type each table on a separate sheet, using double line spacing. Tables should be created in a Word document using the table tool. Do not format tables as columns or tabs and do not submit tables as figures. Tables should be numbered consecutively in Roman numerals by order of citation in the text. Each table must include title, appropriate column headings, and explanatory legends, including definitions of any abbreviations used. References used within tables should be included in the reference list and numbered in consecutive order according to the table citation in the text. Identify statistical measures of variations such as SD and SEM. Follow the guidelines for creating tables.

Figure legends and legends for supplementary online-only material

At the end of the manuscript, include a short title and a legend for each figure. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the figures, identify and explain each one clearly in the legend.

For photomicrographs, include the type of specimen, original magnification or a scale bar, and stain in the legend. For gross pathology specimens, label any rulers with unit of measure. Digitally enhanced images (CT/MRI, blots, photographs, photomicrographs, ultrasound images, x-ray films, etc.) must be clearly identified in the figure legends as digitally processed images. References used within figure legends should be included in the reference list and numbered in consecutive order according to the figure citation in the text.

Any figure that has been published elsewhere should have an acknowledgment to the original source; a copy of the permission to publish the figure, signed by the copyright holder, must accompany the submission.

Figures and illustrations

Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. Include a title for each figure (a brief phrase, preferably no longer than 10-15 words). Do not embed figures in the Word document. Figures must be submitted as individual .jpg or .tif files and have a high enough resolution for publishing. Do not submit figures as Word, PowerPoint or PDF files.

Clinical photographs that identify an individual must be accompanied by a signed statement by the patient or legal guardian granting permission for publication of the pictures for educational purposes or must be masked to prevent identification of the patient.

Please refer to the [Artwork Guidelines](#) for more details.

Color figures

Authors may use color figures. If a manuscript has been submitted, reviewed, and accepted with color figures, then it **MUST** be published with color figures. See [Color figure charge](#).

Image integrity

Preparation of scientific images (clinical images, radiographic images, micrographs, gels, etc.) for publication must preserve the integrity of the image data. Digital adjustments of brightness, contrast, or color applied uniformly to an entire image are permissible as long as these adjustments do not selectively highlight, misrepresent, obscure, or eliminate specific elements in the original figure, including the background.

Online-only supplementary material

Authors may submit supplementary material to accompany their article for online-only publication.

This material should be important to the understanding and interpretation of the report and should not repeat material within the print article. The amount of supplementary material should be limited and justified. Supplementary material should be original and not previously published and will undergo editorial and peer review with the main manuscript. Supplementary material must be listed on the title page of your submission and should be cited in the manuscript text in parentheses, in a similar way as when citing a figure or a table. Provide a [legend](#) for each supplementary material submitted.

If the manuscript is accepted for publication and if the supplementary material is deemed appropriate for publication by the editors, it will be posted online. This material will not be edited or formatted; thus, the authors are responsible for the accuracy and presentation of all such material.

Appropriate content

Online-only tables

Expanded datasets and spread sheets, should be supplied in their original format or as PDF.

Type text using Arial font size 10, and single line spaced. The table title should be set in Arial font size 12, and bold. Headings within tables should be set in Arial font size 10, and bold. Table footnotes should be set in Arial font size 8, and single line spaced. See also instructions for Tables. If a table runs on to subsequent pages, repeat the column headings at the top of each page. Wide tables may be presented using a landscape orientation.

Online-only figures

Additional digitized figures and illustrations, should be supplied according to the technical specifications for figures.

Video clips

Accepted file formats: .mov, .mpg, .mpeg, .mp4, .wmv, or .avi
Maximum size: 10 MB
Maximum length: 5 minutes

Verify that the videos are viewable in QuickTime or Windows Media Player.

For each video, provide a citation in the appropriate place in the manuscript text where a

legend should also be included. If multiple video files are submitted, number them in the order in which they should be viewed.

Patients should not be identifiable, or their pictures must be accompanied by written permission to use the video. It is the author's responsibility to supply video files in the correct format. The Journal will not consider video material not submitted according to specifications.

[Back to top](#)

REVIEW AND PUBLICATION PROCESS

Manuscripts submitted online at <http://www.editorialmanager.com/jva> are assigned a unique number upon submission and all correspondence and enquiries regarding the manuscript must include this ID number.

Manuscripts that do not adhere to the guidelines for submission will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing the peer review process. Manuscripts with insufficient priority for publication will be rejected promptly.

All correspondence related to the submission, including editorial decisions, will be sent by email to the corresponding author. In case of revision, detailed revision instructions will be sent and a point-by-point response will be required. The Journal does not reveal the identity of its reviewers.

During the review process, authors can check the status of their submitted manuscript via [Editorial Manager](#).

Editing and page proofs

Accepted manuscripts will be edited by a professional style editor. The corresponding author will receive proofs, which will include all changes made by the style editor, and must be reviewed within 48 hours. It is the corresponding author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs.

Authorship changes including adding or removing authors cannot be submitted at proof stage. The publisher is not authorized to make such changes and it will delay the publication of your manuscript (see [Authorship](#) criteria).

Publication charges

Publication in *The Journal of Vascular Access (JVA)* is free of charge. However, the Journal offers complimentary publication ONLY as indicated for each article type and for figures in black and white.

If extra page or color charges apply, the author will receive an Author Charge Form to return completed. Unless all charges are paid, the article will not be published or deposited to databases.

Extra page charge

Additional pages are subject to charge. Responsibility for arranging the payment is with the corresponding author. Please note that additional pages are calculated on the actual final typeset article: its length depends largely not only on the specifications supplied for each article type but also on the physical size of tables and figures included. Manuscript length cannot be amended after acceptance and typesetting. Pages exceeding the complimentary limit set by the Journal will be charged €130 (€100 for members of affiliated societies) each.

Color figure charge

If a manuscript has been submitted, reviewed and accepted with color figures, then it **MUST** be published with color figures: the color figure charge is €600.

Open access

In case of acceptance after peer review, you may choose to publish your article under Open Access terms. Open Access means that everyone around the world can read and download your article for free.

The article processing fee is €1,800 and will be payable before the article is finalized and published online. This service is a permissible cost in NIH grant allocation. For articles supported by some funders, such as Wellcome Trust, Open Access is mandatory and will be reimbursed by the funding body.

Open Access publishing is under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). Wichtig Publishing acts as a central point for commercial requests in order to help protect your work from misuse.

For research funded by the Wellcome Trust, RCUK, and other organizations with the same requirements, Open Access papers are published under the Creative Commons Attribution 4.0 License (CC BY 4.0).

For additional information, you may contact Wichtig Publishing at openaccess@wichtig.com.

Offprints

Corresponding authors will receive an email including links to an offprint order form with the page proofs which can be shared with co-authors. Offprints are normally shipped 2 to 4 weeks after publication of the issue in which the article appears.

Errata, corrections, and retractions

In case an article has been published with major errors, it is often necessary to publish an erratum in the Journal. Requests to publish corrections should be sent to the Editorial Office.

[Back to top](#)