

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**OS EFEITOS DO EXERCÍCIO INTRADIALÍTICO COMBINADO E PROGRESSIVO
NA APTIDÃO CARDIOPULMONAR, NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E MUSCULAR
E NOS BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO, DE FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO
ESTADO REDOX DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE**

Francini Porcher Andrade

Porto Alegre, 2021.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**OS EFEITOS DO EXERCÍCIO INTRADIALÍTICO COMBINADO E PROGRESSIVO
NA APTIDÃO CARDIOPULMONAR, NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E MUSCULAR
E NOS BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO, DE FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO
ESTADO REDOX DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE**

Francini Porcher Andrade

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de doutor.

Orientador: Prof^a Dr^a Paula Maria Eidt Rovedder

Porto Alegre, 2021.

FICHA DE CATALOGAÇÃO

CIP - Catalogação na Publicação

Porcher Andrade, Francini
OS EFEITOS DO EXERCÍCIO INTRADIALÍTICO COMBINADO E
PROGRESSIVO NA APTIDÃO CARDIOPULMONAR, NA FUNÇÃO
RESPIRATÓRIA E MUSCULAR E NOS BIOMARCADORES DE
INFLAMAÇÃO, DE FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO ESTADO REDOX DE
INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE / Francini Porcher Andrade.
-- 2021.
137 f.
Orientadora: Paula Maria Eidt Rovedder.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. Doença renal crônica. 2. Hemodiálise. 3.
Exercício físico. 4. Capacidade cardiopulmonar. 5.
Função respiratória. I. Eidt Rovedder, Paula Maria,
orient. II. Título.

FOLHA DE DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar dedico este trabalho aos 39 indivíduos participantes, que juntamente com o nosso grupo de pesquisa, contribuíram para a realização e conclusão deste estudo.

Em segundo lugar, como já mencionado, dedico às demais integrantes do nosso grupo de pesquisa, as quais fizeram ciência na doença renal crônica ao longo dos 5 anos que transcorreram esta pesquisa e, ao qual, tenho a honra de citar: Gabrielle Costa Borba, Kacylen Costa da Silva, Patrícia de Souza Rezende, Heloíse Benvenuti, Carolina Ferraro, Tatiane de Souza Ferreira, Laura Zandavalli e Ana Cláudia Regert, Samantha Gonçalves de Oliveira, e Verônica Verleine Hörbe Antunes, lindamente, competentemente e humanamente coordenadas pela Professora Doutora Paula Maria Eidt Rovedder.

E, por fim, dedico a minha Professora e Orientadora Doutora Paula Maria Eidt Rovedder, por tornar todo esse sonho possível, por toda a confiança depositada em mim, por todas as orientações e conselhos, não apenas para fazer ciência, mas para ajudar a construir a profissional que venho me tornando; por todo o incentivo e, por me proporcionar experiências incríveis, as quais se consolidam na pessoa que eu sou.

FOLHA DE AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos profissionais do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), ao ex-chefe do serviço Francisco Veríssimo Veronese e a enfermeira chefe Maria Conceição da Costa Proença. Agradeço também ao Instituto de Doenças Renais (IDR) e a sua enfermeira chefe Selma Bolacel, ambos por terem facilitado a realização da coleta de dados deste estudo.

Agradeço a equipe multidisciplinar do Serviço de Nefrologia do HCPA por me receberem como integrante do “Grupo de Educação Multidisciplinar para Pacientes e Familiares de Portadores de Doença Renal Crônica em Tratamento Pré-dialítico” e por me proporcionarem tanto conhecimento sobre os cuidados de enfermagem (Maria da Conceição da Costa Proença), nutrição (Nícia Maria Romano de Medeiros Bastos), farmacêuticos (Douglas Nuernberg de Matos), aspectos psicológicos (Daniela Andrighetto Barbosa) e sociais (Sônia Liandra Marques Finger) na DRC em fase pré-dialítica.

Também agradeço imensamente, e novamente, a enfermeira Maria da Conceição da Costa Proença e ao Doutor Francisco Veríssimo Veronese por confiarem a mim a palestra sobre “A importância de melhorar a capacidade funcional dos pacientes em diálise”, no VIII Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia. Este momento foi de extrema importância para a minha formação profissional e para a prática do exercício clínico pela população com doença renal crônica.

Agradeço também aos colegas do Programa de Pós-Graduação (PPG) em Ciências Pneumológicas que facilitaram o longo percurso que eu tive até aqui, os quais posso citar Ricardo Gass, Talmir Nolasco, Gabrielle Costa Borba, Tatiane de Souza Ferreira e Kacylen Costa da Silva. Aproveito também para agradecer a Coordenação do PPG em Ciências Pneumológicas por tamanha oportunidade e por me acolherem como representante discente do doutorado nos anos de 2019 e 2020, e, por compartilharem todo o conhecimento sobre a coordenação de um PPG, tarefa que não é nada fácil.

Não poderia deixar de agradecer a minha família, minha mãe Maria de Lourdes, minha vó Lira, meus irmãos Maurício e Bruno, minha cunhada Vanessa e aos meus sobrinhos Vinícius, Flora e Tiago por todo o amor, assim como aos meus amigos pelo acolhimento emocional, o qual indiretamente contribuiu para que a

conclusão deste doutorado fosse possível. Agradeço a minha amiga e irmã Andressa Martins Valim, por me ajudar a encontrar o equilíbrio quando tudo parecia estar confuso. Ao Heitor Siqueira Ribeiro, pelo companheirismo, pelo intercâmbio de conhecimentos, pela parceria na realização de um sonho e por todo o amor e cuidado.

Aproveito também para agradecer ao grupo de pesquisa do Professor Doutor João Viana, da Universidade da Maia (ISMAI), e ao próprio, por me acolherem para um doutoramento sanduíche e por me proporcionarem um belo encerramento deste ciclo.

Estendo os meus agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por ter me proporcionado este emprego científico remunerado ao longo de todo o período de meu doutorado e ao Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio financeiro neste estudo, patrocinando despesas com exames, análises clínicas, auxílios em traduções de idiomas e publicações.

E, novamente, por fim, agradeço a minha Professora Orientadora Doutora Paula Maria Eidt Rovedder, por tornar este grau possível e me dar asas para voar.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE QUADROS	14
1. INTRODUÇÃO	20
2. REFERENCIAL TEORICO	22
2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA	22
2.1.1. Fisiopatologia da DRC	22
2.1.2. Estadiamento da DRC	24
2.2. TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA	25
2.2.1. Hemodiálise	26
2.3. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE ...	27
2.4. FUNÇÃO CADIOPULMONAR	28
2.5. FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	31
2.6. FUNÇÃO MUSCULAR	33
2.7. PERFIL INFLAMATÓRIO	34
2.8. FUNÇÃO ENDOTELIAL E ESTADO REDOX	37
2.9. EXERCÍCIO FÍSICO INTRADIALÍTICO	38
2.9.1. Exercício combinado	40
2.9.2. Exercício periodizado e progressivo	41
3. JUSTIFICATIVA	42
4. OBJETIVOS	43
4.1. OBJETIVO GERAL	43
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
5. METODOLOGIA	43
5.1. DELINEAMENTO	43
5.2. SELEÇÃO DA AMOSTRA	44
5.2.1. Critérios de inclusão	44
5.2.2. Critérios de exclusão	44
5.3. MEDIDAS E INSTRUMENTOS	44
5.3.1. Teste de esforço cardiopulmonar	45
5.3.2. Função respiratória	46
5.3.3. Manovacuometria	47

5.3.4.	Teste de uma repetição máxima de extensão de joelhos	47
5.3.5.	Nível de atividade física	47
5.3.6.	Marcadores inflamatórios, função endotelial e estado redox	47
5.4.	CALCULO AMOSTRAL	49
5.5.	RANDOMIZAÇÃO	49
5.6.	INTERVENÇÃO.....	49
5.7.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
	REFERÊNCIAS	52
6.	ARTIGOS CIENTÍFICOS	64
6.1.	ARTIGO 1	64
6.1.1.	Figuras e tabelas – Artigo 1	77
6.1.2.	Informações suplementares – Artigo 1	81
6.2.	ARTIGO 2.....	86
6.2.1.	Figuras e tabelas – Artigo 2	103
6.2.2.	Informações suplementares – Artigo 2	106
6.3.	ARTIGO 3.....	109
6.3.1.	Figuras e tabelas – Artigo 3	112
6.3.2.	Informações suplementares – Artigo 3	118
7.	CONCLUSÕES	119
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
9.	ANEXOS	121
9.1.	ANEXO A – PARECER CIRCUNSTANCIADO DO CEP	121
9.2.	ANEXO B – TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR	125
9.3.	ANEXO C – ESCALA DE BORG MODIFICADA	126
10.	APÊNDICES	127
10.1.	APÊNDICE A – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	127
10.2.	APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS	129
10.3.	APÊNDICE C – PEDÔMETRO.....	130
10.4.	APÊNDICE D – PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1RM – Teste de uma repetição máxima (One-repetition maximum)
ANCOVA – Análise de covariância
BMI – Body mass index
CI – Confidence interval
CKD – Chronic kidney disease
CON – Usual care/control group
CPET – Cardiopulmonary exercise test
CRP – C-reactive protein
CVF – Capacidade vital forçada
DBP – Diastolic blood pressure
DM – Diabetes mellitus
DRC – Doença renal crônica
ECR – Ensaio clínico randomizado
ERO – Espécies reativas de oxigênio
EXG – Exercise group
FAV – Fístula arteriovenosa
FC – Frequência cardíaca
FEV₁ – Forced expiratory volume in the first second
FVC – Forced vital capacity
GC – Grupo controle/cuidados habituais
GEE – Equação de estimativa generalizada
GEI – Grupo exercício intradialítico
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HD – Hemodiálise (Hemodialysis)
HR – Heart rate
IC – Intervalo de confiança
IDR – Instituto de Doenças Renais
IFN- γ – Interferon gamma
IL – Interleucina (Interleukin)
IMC – Índice de massa corporal

MCP-1 – Proteína quimioatraente de monócitos-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)

MEP – Maximal expiratory pressure

MIP – Maximal inspiratory pressure

NAF – Nível de atividade física

NK – Células natural killer

NO – Nitric oxide

ON – Óxido nítrico

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C-reativa

PE_{máx} – Pressão expiratória máxima

PEF – Peak expiratory flow

PFE – Pico de fluxo expiratório

PI_{máx} – Pressão inspiratória máxima

QR – Quociente respiratório

RCT – Randomized clinical trial

RER – Respiratory exchange ratio

ROS – Reactive oxygen species

SBP – Systolic blood pressure

sKlotho – Klotho solúvel (Soluble klotho)

SpO₂ – Saturação de oxigênio (Oxygen saturation)

TAC – Capacidade antioxidante total (Total antioxidant capacity)

TECP – Teste de esforço cardiopulmonar

TFG – Taxa de filtração glomerular

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (Tumoral necrosis factor-alpha)

TRS – Terapia renal substitutiva

UCG – Usual care group

$\dot{V}CO_2$ – Produção de dióxido de carbono (Carbon dioxide output)

$\dot{V}E$ – Ventilação minuto (Minute ventilation)

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (Vascular endothelial growth factor)

$\dot{V}O_2$ – Consumo de oxigênio

$\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ – Máximo consumo de oxigênio

$\dot{V}O_{2pico}$ – Pico do consumo de oxigênio

$\dot{V}O_{2peak}$ – Peak oxygen consumption

V-tidal – Variação do volume corrente (Tidal volume variation)

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO 1

Tabela 1 - Características detalhadas dos estudos incluídos.....	80
Tabela S1 - Risco de viés dos estudos incluídos	83
Tabela S2 - GRADE	84

TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 1 - Progressão do treinamento	103
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	104
Tabela 3 - Comparações entre os grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais	105
Tabela S1 - Mudanças entre os momentos de linha de base e pós-intervenção nos grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	106

TABELAS DO ARTIGO 3

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	115
Tabela 2 - Comparações entre os grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	116
Tabela 3 - Comparações entre os grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais estratificado pela proteína C reativa.....	117
Tabela S1 - Mudanças entre os momentos de linha de base e pós-intervenção nos grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	118

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DO ARTIGO 1

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	77
Figura 2 - Diferença no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/kg/min) entre pré e pós-intervenção	77
Figura 3 - Diferença no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/kg/min) entre os grupos intervenção e controle em indivíduos que realizaram apenas exercício aeróbio	78
Figura 4 - Diferença no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/kg/min) entre os grupos intervenção e controle em indivíduos que realizaram exercícios aeróbicos e treinamento de força	78
Figura 5 - Diferença na duração do teste cardiopulmonar (em minutos) entre os grupos intervenção e controle	78
Figura 6 - Diferença na ventilação entre pré e pós-intervenção ou entre os grupos intervenção e controle	79

FIGURAS DO ARTIGO 2

Figura 1 - Fluxograma do estudo	103
Figura S1 - Comparação do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ predito entre os grupos exercício intradialítico e controle/cuidados habituais.....	108

FIGURAS DO ARTIGO 3

Figura 1 - Progressão do treinamento intradialítico.....	111
Figura 2 - Fluxograma do estudo	113
Figura 2. Efeitos do treinamento intradialítico combinado e progressivo de 12 semanas e controle/cuidados habituais sobre a relação do IL-6 / IL-10, IL6-TNF- α , TNF- α , / IL-4, TNF- α , / IL-10	114

LISTA DE QUADROS

QUADROS DO REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 – Classificação funcional da DRC adaptada segundo a KDIGO ..25

Quadro 2 – Progressão sistematizada do treinamento físico 51

QUADROS DO ARTIGO 1

Quadro S1 - Estratégia de pesquisa usada no PubMed 81

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica (DRC) predispõe ao gradual descondicionamento físico desde seus estágios iniciais, levando ao comprometimento da aptidão cardiopulmonar, função respiratória e do sistema musculoesquelético. A condição inflamatória crônica e os distúrbios do estresse oxidativo são marcas do dano renal e podem ser um gatilho para opções terapêuticas não farmacológicas.

OBJETIVOS: i) Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a aptidão cardiopulmonar através do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) antes e após um protocolo de exercícios intradialíticos periféricos; ii) avaliar os efeitos de um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas na aptidão cardiopulmonar, na função respiratória, na força muscular periférica, no nível de atividade física diário e nos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de função endotelial e do estado redox de indivíduos em hemodiálise (HD).

MÉTODOS: i) Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ECR através de uma busca nas bases de dados do PubMed, Embase e Cochrane; ii) também foi realizado um ECR e controlado com indivíduos em HD alocados em 2 grupos: grupo de exercício intradialítico (GEI) e grupo controle (GC). O GEI realizou um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas. O GC manteve a rotina de cuidados habituais.

RESULTADOS: i) Os resultados da revisão sistemática com metanálise mostraram que o exercício intradialítico melhorou a aptidão cardiopulmonar dos indivíduos em HD. Além disso, as modalidades combinadas se mostraram superiores. ii) O ECR incluiu 39 indivíduos em HD (GEI=20; GC=19). O GEI em comparação com o GC mostrou melhorias significativas no pico do consumo de oxigênio ($\Delta 3.1$ [0,4–5,5] vs. -0,2 [-2,0–1,5] ml/kg/min; $p=0,003$), no volume expiratório forçado no primeiro segundo ($\Delta 0,1$ [-0,0–0,1] vs -0,0 [-0,1–0,0] L; $p=0,022$), na capacidade vital forçada ($\Delta 0,1$ [0,0–0,2] vs. -0,1 [-0,2–0,0] L; $p=0,005$), no pico de fluxo expiratório ($\Delta 0,4$ [-0,7–1,2] vs. -0,1 [-0,5–0,2] L; $p=0,046$) e na pressão inspiratória máxima ($\Delta 7,35$ [-8,5–17,5] vs -4,0 [-18,0-12] cmH₂O; $p=0,028$). A análise intragrupo mostrou uma melhora significativa na força do quadríceps do GEI ($32,05 \pm 10,61$ Kg vs $33,35 \pm 11,62$ Kg; $p=0,042$). O GC teve uma redução significativa nos valores de IL (interleucina)-6 (mediana de 9,93 [IQR 8,31–14,79] para 8,86 [7,88–9,61] pg/mL; $p=0,044$), IL-17a (62,26 [48,87–102,44]

para 53,33 [45,29-59,58] pg/mL; $p=0,044$) e interferon-gamma (28,19 [26,44-31,15] para 27,09 [25,85-27,89] pg/mL; $p=0,006$), e um aumento significativo nas espécies reativas de oxigênio (485,98 [333,17-604,83] para 507,31 [443,48-637,04]; $p=0,049$).

CONCLUSÕES: O treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo melhorou a aptidão cardiopulmonar, a função respiratória e a força do quadríceps. Além disso, houve manutenção dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de função endotelial e do estado redox nos indivíduos em HD.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic kidney disease (CKD) predisposes to gradual physical deconditioning from its early stages leading to cardiorespiratory fitness and musculoskeletal system impairment. Furthermore, the chronic inflammatory condition and disturbances in oxidative stress are hallmarks of renal damage and may be a trigger to non-pharmacological therapeutic options. **OBJECTIVE:** i) Evaluate through a systematic review of randomized clinical trials (RCT) which used the cardiopulmonary exercise test before and after a peripheral intradialytic exercise protocol; ii) evaluate the effects of 12-week combined and progressive intradialytic exercise training on cardiopulmonary fitness, respiratory function, muscle strength, level of physical activity, systemic markers of inflammation, endothelial function, and redox state in hemodialysis (HD) subjects. **METHODS:** i) It was performed a systematic review and metaanalysis of RCT through a search in PubMed, Cochrane, and Embase databases; ii) also, it was performed an RCT with HD individuals allocated into 2 groups: exercise group (EXG) and control group (CON). The EXG performed a 12-week progressive combined intradialytic training. The CON maintained their normal HD routine during the same timeframe. **RESULTS:** i) The systematic review showed that intradialytic exercise improves cardiopulmonary fitness in HD individuals. Besides, the combined exercise modalities were superior. ii) The RCT included 39 HD individuals (EXG=20; CON=19). The EXG showed improvements in peak oxygen consumption ($\Delta 3.1$ [0,4–5,5] vs. $-0,2$ [-2,0–1,5] ml/kg/min; $p=0,003$), forced expiratory volume ($\Delta 0,1$ [-0,0–0,1] vs $-0,0$ [-0,1–0,0] L; $p=0,022$), forced vital capacity ($\Delta 0,1$ [0,0–0,2] vs. $-0,1$ [-0,2–0,0] L; $p=0,005$), peak expiratory flow ($\Delta 0,4$ [-0,7–1,2] vs. $-0,1$ [-0,5–0,2] L; $p=0,046$) and maximal inspiratory pressure ($\Delta 7,35$ [-8,5–17,5] vs $-4,0$ [-18,0–12] cmH₂O; $p=0,028$). The EXG intragroup analysis showed an improvement in quadriceps muscle strength ($32,05 \pm 10,61$ Kg vs $33,35 \pm 11,62$ Kg; $p=0,042$). The CON decreases IL (interleukin)-6 (median de 9,93 [IQR 8,31–14,79] to 8,86 [7,88–9,61] pg/mL; $p=0,044$), IL-17a (62,26 [48,87-102,44] to 53,33 [45,29-59,58] pg/mL; $p=0,044$), and interferon-gamma (28,19 [26,44-31,15] para 27,09 [25,85-27,89] pg/mL; $p=0,006$). Also, there is a significant increase in reactive oxygen species (485,98 [333,17-604,83] to 507,31 [443,48-637,04]; $p=0,049$). **CONCLUSIONS:** The combined and progressive intradialytic exercise training improved cardiopulmonary fitness,

respiratory function, and quadriceps strength, beyond maintaining the inflammatory state, endothelial function, and redox state in HD individuals.

RESUMO PARA LEIGOS

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva da função dos rins e é considerada um problema de saúde pública mundial. As principais causas da DRC são a hipertensão e a diabetes. Além disso, há um processo inflamatório crônico e um acúmulo de impurezas no sangue. Essas alterações causam grandes impactos na saúde física dos indivíduos e o exercício físico pode contribuir com o tratamento desses acometimentos. O estágio mais avançado da DRC leva o indivíduo a precisar de hemodiálise (HD). A HD é um tratamento que substitui cerca de 10% da função renal, portanto, a HD não garante que não haja acúmulo de impurezas no sangue. Existem alguns estudos mostrando que a prática de exercícios físicos durante a HD pode melhorar a eficiência deste tratamento. Desta forma, realizamos um tratamento de 12 semanas através do exercício físico em indivíduos com DRC durante a HD e comparamos os efeitos com um grupo de indivíduos que realizam HD sem o exercício físico. O tratamento proposto incluiu exercícios aeróbicos (realizados em uma bicicleta portátil) e exercícios de fortalecimento muscular com pesos nas pernas (caneleiras). A intensidade do exercício aeróbico foi definida durante uma familiarização com a bicicleta portátil. A intensidade do exercício resistido foi definida através de uma avaliação física, que foi realizada antes e depois do tratamento de 12 semanas. A avaliação física, assim como alguns exames de sangue para detectar inflamação, foram úteis para avaliar as melhorias do tratamento no sistema respiratório, cardíaco, vascular, muscular e sanguíneo, além de verificar mudanças nas atividades físicas do dia-a-dia destes indivíduos. Os resultados das avaliações físicas e dos exames de sangue mostraram que o exercício físico durante a HD melhorou a saúde do sistema respiratório, cardíaco e vascular. Além disso, também houve uma melhora na força dos músculos da perna. Os exames sanguíneos se mantiveram inalterados no grupo que realizou o exercício, o que pode ser considerado um resultado positivo devido a presença da inflamação crônica pela perda da função dos rins.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) apresenta altas taxas de morbimortalidade, com perda lenta, progressiva e irreversível da função renal ¹. Seus desequilíbrios metabólicos e hidroeletrólíticos impactam negativamente nos sistemas cardiopulmonar, cardiovascular e musculoesquelético, além de alterar o perfil imunológico e inflamatório ²⁻⁴.

O cansaço é o principal sintoma que leva o sujeito a procurar atendimento médico, o que pode levar a um diagnóstico tardio. Nesse momento, a progressão para uma terapia renal substitutiva (TRS) por hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal pode ser inevitável ^{1,3}.

A HD ainda é o método de TRS escolhido pela maioria dos indivíduos com DRC⁵. Em longo prazo, este procedimento impacta negativamente nos níveis de atividade física (NAF) diária, pois favorece o sedentarismo, a fragilidade e o descondicionamento físico gradual, que podem estar associados ao tempo de tratamento ⁶⁻⁸. A HD também reforça o estado pró-inflamatório devido à exposição à membrana de diálise, que estimula uma resposta aguda pelo consequente aumento nos níveis de citocinas inflamatórias ⁹.

De acordo com Sakkas et al. (2003) ¹⁰, o condicionamento físico de indivíduos com DRC, avaliado por meio da aptidão cardiopulmonar, é <50% em comparação com indivíduos saudáveis e uma maior taxa de mortalidade em indivíduos em HD é observada quando o pico do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) atinge valores <17,5 mL/kg/min ¹¹.

A respeito das complicações do sistema respiratório, ainda há poucos dados na literatura sobre os prejuízos decorrentes da DRC e de seu tratamento ^{12,13}. Sabe-se que a HD promove um efeito benéfico sobre a função pulmonar, uma vez que a sobrecarga hídrica pré-HD reduz o fluxo inspiratório e a capacidade de difusão do oxigênio, resultando em um aumento compensatório do trabalho respiratório. No entanto, em longo prazo, pode haver sobrecarga dos músculos respiratórios e induzir fraqueza muscular ¹⁴⁻¹⁶.

Os exercícios intradiáliticos podem ser considerados uma terapêutica segura e importante por modificar o estilo de vida dos indivíduos em HD, causando impacto positivo, não somente na saúde física e cardiorrespiratória, mas também no perfil

inflamatório^{6,17}. A combinação de exercícios aeróbicos e resistidos promove maiores benefícios para a saúde cardiorrespiratória dos indivíduos em HD, pois promove hipertrofia muscular, melhora do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e, conseqüentemente, melhora da capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos por aumentar a captação, distribuição e utilização de oxigênio¹⁸. Além disso, a periodização com uma progressão sistematizada do treinamento pode maximizar os benefícios funcionais devido às modificações sistemáticas na tentativa de evitar a fadiga, a estagnação nas adaptações ao treinamento e um platô fisiológico^{19,20}.

Assim, esta pesquisa se propôs a avaliar os efeitos de um treinamento físico intradialítico combinado e progressivo de 12 semanas em indivíduos em HD sobre: a) aptidão cardiopulmonar e função respiratória; b) força muscular respiratória e periférica; c) níveis de atividade física diária; e, d) marcadores sistêmicos de inflamação.

2. REFERENCIAL TEORICO

2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é um problema de saúde pública global, associada a altas taxas de morbimortalidade, que atinge todas as faixas etárias. É considerada uma doença silenciosa na qual ocorre perda lenta, progressiva e irreversível da função renal, causando desequilíbrios metabólico e hidroeletrólítico. Na maioria dos casos, o seu diagnóstico é tardio, quando se torna necessária a TRS por meio de HD, diálise peritoneal e, para alguns, mais tardiamente, o transplante renal ^{1,21}.

A DRC é diagnosticada pela presença de anormalidades da estrutura ou da função renal, presentes por um período maior que 3 meses, com implicações para a saúde, sendo: a) presença de um ou mais marcadores de lesão renal (albuminúria, anormalidades do sedimento urinário, eletrólitos e outras anormalidades devido a distúrbios tubulares, anormalidades detectadas pela histologia ou por imagem, e/ou história de transplante renal); e, b) diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² ¹.

As principais comorbidades associadas a DRC são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melittus (DM), doença arterial coronariana, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca, contudo, cabe destacar que a DRC também é fator de risco para várias complicações, como distúrbio do metabolismo mineral ósseo, anemia e aterosclerose ^{1,3}.

2.1.1. Fisiopatologia da DRC

Segundo o Censo Brasileiro de Diálise, as principais etiologias de DRC são a HAS e a DM, contudo, também são causas de DRC a) glomerulonefrite infecciosa, b) vasculite renal, c) obstrução uretral, d) alterações genéticas, e) doenças autoimunes, entre outras e, conforme a DRC progride, um fenótipo renal comum se desenvolve ^{5,21}. Além da HAS estar entre uma das causas da DRC, também é uma comorbidade, o que contribui para a progressão do dano renal ²¹.

A fisiopatologia da DRC causada pela HAS ocorre devido a uma glomerulopatia nefroesclerótica, caracterizada por vasculopatia das artérias pré-

glomerulares e arteríolas por disfunção endotelial; disfunção vascular dos capilares do tufo glomerular; glomeruloesclerose difusa; e fibrose intersticial. Com isso, ocorrem obstrução e diminuição da densidade vascular, reduzindo o fluxo sanguíneo ^{21,22}.

Inicialmente, a TFG permanece constante em virtude do aumento da pressão capilar glomerular resultante da autorregulação renal. Contudo, com a progressão da doença, a TFG reduz devido a perda progressiva de área de superfície, hipertrofia mesangial e ao aumento da fibrose glomerular e peritubular ²¹.

A presença de HAS como comorbidade pode causar danos mecânicos, caracterizado por vasculopatia renal e danos glomerulares, assim como danos não-mecânicos, caracterizado pelo aumento de angiotensina II ou diminuição do óxido nítrico (ON) ^{21,23}.

A DRC causada por DM ocorre devido a hiperglicemia persistente, porém, 30% dos portadores de DM tipo 1 e 35-40% dos portadores de DM tipo 2 desenvolvem nefropatia diabética independente do controle glicêmico ²¹. A nefropatia diabética inicia-se com um quadro de hiperfiltração (aumento da TFG) e microalbuminúria ocasional que pode durar até 5 anos. Isso ocorre devido a hiperglicemia persistente, que aumenta a síntese de ON, que terá maior expressão em artérias aferentes e capilares glomerulares, o que leva à vasodilatação e aumento da TFG ^{21,24}.

Progressivamente, o quadro evolui com a presença de proteinúria, enquanto a TFG diminui. Ao mesmo tempo, a distensão glomerular leva a disfunção endotelial, alterações hemodinâmicas, perda e espessamento da membrana basal glomerular e redução do número de podócitos, ambos responsáveis pela filtração renal. Por fim, há o desenvolvimento de insuficiência renal com proteinúria grave e a evolução do quadro para o estágio mais avançado da DRC ^{21,25,26}.

Independentemente da etiologia da DRC, o número de néfrons diminui com a progressão da doença e os glomérulos e túbulos são substituídos por tecidos fibrótico resultantes da produção excessiva de citocinas, neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Os néfrons remanescentes aumentam a taxa de filtração a fim de manter as necessidades orgânicas e, com o tempo, se deterioram devido a proteinúria e entram em falência ^{21,27,28}.

A identificação de fatores de risco para DRC se faz necessária devido a alta incidência da doença. Além dos fatores de risco já mencionados, destacam-se ainda a idade avançada, história familiar de DRC, redução da massa renal desde a infância

(em bebês com baixo peso ao nascer), ancestralidade africana e baixo nível socioeconômico. Além disso, também é importante identificar os fatores de risco que podem ser modificados por meio de mudanças no estilo de vida, tais como o sedentarismo, o hábito tabágico e a dieta, os quais estão envolvidos não somente com a fisiopatologia da HAS e da DM, mas também na alta incidência de infecções sistêmicas, infecções do trato urinário, cálculos do trato urinário e toxicidade por drogas, como o uso abusivo de fármacos antiinflamatórios ²⁸.

2.1.2. Estadiamento da DRC

Os estágios iniciais da DRC são, frequentemente, assintomáticos e o tratamento conservador com medicamentos, mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida são necessários ¹.

A classificação funcional da DRC, segundo a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – KDIGO, ocorre de acordo com o grau da TFG estimada, sendo: a) função renal normal (G1) quando a TFG for $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e proteinúria presente; b) insuficiência renal ligeiramente reduzida (G2) quando a TFG for entre 60-89 ml/min/1,73m^2 e proteinúria presente; c) insuficiência renal leve a moderada (G3a) quando a TFG for entre 45-59 ml/min/1,73m^2 , com presença ou não de proteinúria; d) insuficiência renal moderada a severa (G3b) quando a TFG for entre 30-44 ml/min/1,73m^2 , com presença ou não de proteinúria; e) insuficiência renal severamente reduzida (G4) quando a TFG for entre 15-29 ml/min/1,73m^2 , com presença ou não de proteinúria; e, f) falência renal (G5) quando a TFG for $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, com presença ou não de proteinúria (QUADRO 1). A medida que a função renal se aproxima de 15% é fundamental o preparo do indivíduo para a TRS ¹.

A DRC alcança o seu estágio mais avançado quando se torna necessário a TRS através da diálise. Os critérios para o início da diálise baseiam-se na presença dos seguintes fatores: a) sinais ou sintomas de serosite, desequilíbrio acidobásico ou eletrolítico, ou prurido; b) incapacidade de controlar a volemia ou a pressão arterial; c) deterioração progressiva do estado nutricional refratário à dieta alimentar; ou d) deficiência cognitiva. Esses fatores podem ocorrer quando a TFG estiver entre 5-10 ml/min/1,73m^2 ¹.

Quadro 1 – Classificação funcional da DRC adaptado – KDIGO.

		Albuminuria		
		A1	A2	A3
		Normal ou ligeiramente aumentado	Aumento moderado	Aumento grave
Estágio	Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73m ²)	< 30 mg/g < 3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300mg/g > 30 mg/mmol
G1	≥90	Normal ou alta		
G2	60-89	Ligeiramente reduzida		
G3a	45-59	Diminuição moderada		
G3b	30-44	Diminuição pouco severa		
G4	15-29	Diminuição severa		
G5	<15	Insuficiência renal		

Legenda:

	Baixo risco, confirmar com outros marcadores de DRC.
	Risco moderadamente aumentado.
	Alto risco.
	Risco muito alto.

2.2. TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

A TRS é um tratamento duradouro e de alto custo, que promove manutenção à vida, envolvendo os procedimentos de diálise (HD e diálise peritoneal) e transplante renal ²⁹. Cerca de 1% dos indivíduos no mundo com DRC evoluem para a necessidade de TRS ¹ e, nos últimos anos, o Brasil ocupou o terceiro lugar no mundo em número de indivíduos em diálise ³⁰.

A decisão de se iniciar a TRS cabe ao médico nefrologista e exige uma avaliação acurada quanto as condições clínicas do indivíduo, pois está relacionada ao prognóstico individual ^{1,31}. A tomada de decisão é baseada em diversos sinais e sintomas e compreende uma evolução, que pode ser lenta para alguns e rápida para outros, no entanto, previamente ao início da TRS, o indivíduo pode experimentar sinais importantes de declínio físico, que podem passar despercebidos por aqueles que têm uma rotina sedentária, razão pela qual o acompanhamento médico acurado é de suma importância ¹.

A metanálise realizada por Chan et al. (2007) avaliou o tempo de hospitalização no início da TRS e apresentou resultados mostrando que os indivíduos encaminhados tardiamente para a TRS permaneceram hospitalizados 12 dias a mais do que aqueles encaminhados precocemente. Além disso, os indivíduos encaminhados tardiamente apresentaram maiores índices de mortalidade e valores inferiores de albumina e hematócrito, demonstrando piores condições clínicas ³¹.

O último Censo Brasileiro de Diálise revelou um aumento progressivo no número de centros com programas de diálise crônica, caracterizando um aumento de 32,3% nos últimos 10 anos, com um crescimento médio anual de 5.587 indivíduos. Cerca de 70% dos centros de diálise são privados, tendo como principal fonte pagadora o Sistema Único de Saúde – SUS ⁵. Ao todo, 65% dos indivíduos em diálise apresentam faixa etária entre 20 e 64 anos, com predomínio do sexo masculino, sendo esta considerada uma faixa etária na qual o indivíduo tem plenas condições de manter-se ativo ⁵.

2.2.1. Hemodiálise

A HD é o método de depuração renal preferível por 92% dos indivíduos que frequentam programas de diálise crônica no Brasil, sendo considerada uma rotina cansativa e monótona ⁵. O tempo de permanência que estes indivíduos ficam ligados a máquina de HD varia entre 2 a 4 horas por sessão e pode ser feita de 2 a 6 vezes por semana, desde que se complete 12 horas semanais, tornando-os menos ativos e propensos a apresentar disfunções em diferentes sistemas ^{6,32}.

Os parâmetros de adequação da diálise baseiam na depuração de ureia pelo dialisador no tempo de HD. A ureia é a toxina de escolha para avaliar essa eficiência por possuir baixo peso molecular, por ter rápida capacidade de difusão entre os compartimentos e por ser o produto final do metabolismo proteico. Além disso, sua concentração é fácil de ser mensurada tanto no sangue como no líquido dialisado, pois atravessa facilmente as membranas de diálise. Os esquemas atuais de HD fornecem em torno de 10% do poder de depuração dos rins, o que muitas vezes expõe o indivíduo a um período de toxicidade grande no momento pré-HD ³³.

A escolha por determinada dose de HD não deve basear-se unicamente na necessidade de atingir um nível adequado de Kt/V, mas também pela otimização do status volêmico e pelo controle da pressão arterial ^{33,34}.

Tão logo o tratamento por HD seja iniciado, os indivíduos podem experimentar uma pequena melhora da funcionalidade devido a reorganização do equilíbrio hidroeletrólítico causada pela depuração de minerais que estavam em excesso no sangue, incluindo potássio, ureia, fósforo e cálcio, os quais estão associados com a degradações da função física ^{35,36}. Porém, em longo prazo, os indivíduos apresentam fadiga pós-HD devido ao gasto energético proveniente deste tratamento e ficam propensos ao catabolismo proteico, a atrofia muscular e ao estilo de vida sedentário ^{6,32,36}.

Avesani et al. (2012) ³² e Majchrzak et al. (2005) ³⁶ demonstraram que os indivíduos são menos ativos nos dias de HD e que o NAF é proporcional a idade do indivíduo ³². Além disso, ao comparar o NAF de indivíduos em HD com indivíduos saudáveis sedentários pareados por idade e gênero, os indivíduos em HD ainda são menos ativos ³⁷. Avesani et al. (2012) ³² finalizam o seu estudo concluindo que o NAF de indivíduos em HD é compatível com um estilo de vida muito sedentário, sendo agravado pelo processo de envelhecimento, aumento do índice de massa corporal (IMC) e presença de comorbidades, como a DM. Os autores enfatizam a importância da equipe de saúde em estimular essa população a aumentar o NAF ³².

2.3. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE

Os dados da literatura deixam claro que o NAF de indivíduos em HD é reduzido, sendo que os principais fatores associados são fadiga pós-HD, comorbidades associadas e a própria presença da DRC, na qual o indivíduo impõe uma condição psicológica negativa e aceita estar fisicamente doente, adotando um estilo de vida sedentário ^{38,39}.

Assim, o comportamento sedentário dos indivíduos em HD pode ser um dos principais fatores que levam ao comprometimento da condição física, redução da tolerância ao exercício e, mais tardiamente, a perda de massa muscular ³⁸.

Estudos demonstram que o NAF está associado a índices de sobrevida, ou seja, os indivíduos em HD menos ativos estão mais propensos ao desfecho de

mortalidade por todas as causas, independentemente da idade, sexo, tempo em HD, IMC e das comorbidade associadas ⁴⁰⁻⁴².

No estudo de Matsuzawa et al. (2018), indivíduos em HD que apresentam valores inferiores a 4.000 passos/dia nos dias de não realização de HD apresentam uma taxa de sobrevida significativamente menor, estimativa no qual os autores consideram como uma recomendação mínima inicial de atividade física diária para estes indivíduos ⁴².

Existem diferentes instrumentos que vem sendo utilizados para determinar o NAF em populações com DRC, sendo por meio de questionários, pedômetros, e acelerômetros ^{40,43,44}. A recomendação para a classificação do NAF através do número de passos/dia é classificada em cinco categorias, sendo sedentário (<5.000 passos/dia), pouco ativo (5.000 - 7.499 passos/dia), moderadamente ativo (7.500 - 9.999 passos/dia), ativo (10.000 - 12.499 passos/dia) e altamente ativo (\geq 12.500 passos/dia). Essa classificação foi definida para indivíduos saudáveis, contudo, também tem sido utilizada para definir o NAF de indivíduos com DRC ³².

2.4. FUNÇÃO CADIOPULMONAR

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é um teste de esforço físico máximo e é um instrumento frequentemente utilizado para a avaliação global da resposta integrativa ao exercício, envolvendo os sistemas cardiopulmonar, vascular, musculoesquelético e neuropsicológico ^{45,46}. É frequentemente utilizado em populações clínicas como o principal método para mensurar a troca gasosa durante o exercício progressivo limitado por sintomas, mensurando, principalmente o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), a ventilação minuto ($\dot{V}E$), além do monitoramento eletrocardiográfico, da pressão arterial sistêmica e da oximetria de pulso ⁴⁶. Além disso, o TECP também é utilizado para avaliar o sucesso das intervenções por meio do exercício físico ^{2,46}.

Os primeiros relatos de estudos que avaliaram o $\dot{V}O_2$ na DRC surgiram em 1975 e, desde então, já se sabe que o máximo $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$) era inferior nos doentes renais crônicos quando comparado com indivíduos saudáveis. Nesta época, acreditava-se que a aptidão física estava unicamente relacionada com a presença de anemia ⁴⁷. Mais tarde, em 1980, demonstrou-se que a baixa capacidade física estava

relacionada com a percepção subjetiva de fadiga, a qual estaria associada ao rápido início do metabolismo anaeróbio e a baixa capacidade de captação de oxigênio nesses doentes ⁴⁸.

O principal desfecho avaliado pelo TECP é o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, que é considerado o melhor índice da capacidade aeróbia e padrão-ouro da função cardiorrespiratória ⁴⁶. Em outras palavras, é um parâmetro que descreve a quantidade máxima de energia obtida pelo metabolismo aeróbio por unidade de tempo ⁴⁹. O $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ é considerado um índice de avaliação importante da funcionalidade devido a sua capacidade de avaliar a função pulmonar e vascular (captação e distribuição de oxigênio pelo sangue), a função ventricular (capacidade de bombeamento) e a capacidade metabólica do músculo esquelético em utilizar oxigênio para a produção de energia ^{46,49}.

Alguns estudos referem-se ao $\dot{V}O_2$ como $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, outros como $\dot{V}O_{2\text{pico}}$. No entanto, a diferença entre eles baseia-se na população em que se está avaliando através de um teste de esforço máximo de exercício. Em geral, os indivíduos saudáveis conseguem atingir um platô no $\dot{V}O_2$ mesmo com o incremento de carga, este denomina-se como $\dot{V}O_{2\text{máx}}$. Por outro lado, em populações clínicas comumente utilizamos o termo $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, que reflete diretamente o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ e é definido como o maior valor de $\dot{V}O_2$ obtido no teste de esforço máximo limitado por sintomas ⁴⁹.

Em indivíduos em HD, os valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ são, geralmente, menos da metade dos valores apresentados por indivíduos saudáveis ⁵⁰. O estudo de Sietsema et al. (2004) ¹¹ mostrou que valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}} > 17,5$ ml/min/Kg são preditores de sobrevida em indivíduos com DRC, demonstrando que é fundamental avaliar a aptidão cardiorrespiratória nessa população ¹¹.

Outro desfecho importante que também é avaliado com o TECP é o $\dot{V}CO_2$, que se mostra elevado quando a fase anaeróbia do teste é alcançada. Neste momento, há um maior consumo de ácidos graxos como fonte de energia. Na fase aeróbia do TECP (quociente respiratório [QR] <1.0) a glicose é a principal fonte de energia e a relação entre o $\dot{V}O_2$ e a produção do $\dot{V}CO_2$ é quase equimolar, no entanto, quando o metabolismo anaeróbico (QR >1.0) é alcançado, há tipicamente uma mudança brusca no aumento do $\dot{V}CO_2$, que é gerado em maior excesso do que o produzido pelo metabolismo aeróbio ^{46,51}.

O QR, também chamado de relação da troca gasosa, é a relação entre o $\dot{V}O_2$ e o $\dot{V}CO_2$. Quando o QR ultrapassa valores de 1.0 significa que o indivíduo atingiu os

critérios para validação do TECP, ou seja, atingindo intensidades próximas ao esforço volitivo máximo e está com o $\dot{V}CO_2$ superior ao $\dot{V}O_2$, caracterizando uma prevalência do metabolismo anaeróbio, com altas taxas de hiperlactemia ⁴⁹.

A escolha do ergômetro e do protocolo a ser utilizado no TECP deve sempre levar em consideração as características da população a ser avaliada. O ciclo ergômetro deve ser a primeira opção para populações clínicas que apresentam riscos de queda e alterações vasculares, como é o caso dos indivíduos com DRC ⁵². Além disso, quando o TECP for realizado para avaliar o efeito de uma determinada prescrição de exercício, é conveniente que se utilize a mesma modalidade do exercício principal no TECP ⁴⁶.

Embora os protocolos incrementais sejam amplamente utilizados na prática clínica, os protocolos com carga constante também são uma opção para a avaliação de protocolos de treinamento, contudo, demanda um maior custo devido à necessidade prévia de um teste incremental ^{46,53}.

Existem diferentes tipos de protocolos incrementais a serem empregados no TECP realizado em cicloergômetro, dentre eles, estão a) protocolos escalonados, onde se tem um incremento de carga a cada 2 ou 3 minutos (exemplo: protocolo de Balke), e b) protocolos em rampa, tais como o incremento progressivo (a cada minuto) ou protocolo de rampa contínua (subdivididos em valores iguais e aplicados em intervalos de 60 segundos) ^{46,52}.

A realização do TECP deve ser indicada por um profissional médico, que deve estar presente durante a sua realização devido à iminência de quaisquer ocorrências emergenciais com o indivíduo submetido ao teste. Além disso, o TECP deve ser realizado em um ambiente com temperatura e umidade adequadas, com torpedos de oxigênio e equipamentos de emergência ^{46,52}.

O indivíduo deve receber uma orientação quanto ao objetivo e a realização do TECP, assim como ser estimulado verbalmente a alcançar o máximo de esforço percebido. O teste deve ser interrompido pelo profissional médico quando houver a presença dos seguintes critérios: a) dor torácica sugestiva de isquemia; b) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, batimentos ectópicos complexos ou bloqueios cardíacos de segundo ou terceiro grau; c) queda na pressão sistólica >10 mmHg a partir do valor mais alto durante o teste ou hipertensão significativa (>260 mmHg sistólica; >140 mmHg diastólica); (4) dessaturação grave (<80% quando

acompanhada de sintomas e sinais de hipoxemia grave); d) palidez súbita; e) perda de coordenação, confusão mental, tonturas ou desmaios; e, f) sinais de insuficiência respiratória. Na ausência de qualquer um destes critérios, o indivíduo deve sinalizar quando o esforço máximo foi atingido para o encerramento volitivo do TECP ^{46,52}.

2.5. FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

A função respiratória pode ser avaliada por meio da espirometria, da pletismografia e da manovacuometria. Enquanto a pletismografia avalia os volumes pulmonares dinâmicos e estáticos, bem como a resistência das vias aéreas, mensurando especialmente a capacidade pulmonar total e o volume residual, a espirometria mede a velocidade de ar que os pulmões conseguem mobilizar durante a respiração, sendo útil na análise de uma manobra expiratória forçada. Além disso, a manovacuometria fornece uma avaliação da força dos músculos respiratórios por meio da pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$) e da pressão expiratória máxima ($PE_{máx}$) ⁵⁴⁻⁵⁷.

Com a espirometria é possível avaliar a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), o pico de fluxo expiratório (PFE), assim como o fluxo mobilizado nas vias aéreas de pequeno calibre ($FEF_{25-75\%}$) ⁵⁷. Dentre todas as variáveis avaliadas pela espirometria, o VEF_1 é o que mais depende do esforço do indivíduo, sendo aquele que apresenta maior reprodutibilidade. Por outro lado, o PFE é considerado o melhor parâmetro para avaliar a colaboração do indivíduo na fase inicial da expiração ⁵⁵.

A espirometria avalia a responsividade das vias aéreas, monitora o curso de doenças ou o resultado de intervenções terapêuticas, fornecendo informações que podem ser utilizadas em conjunto com outros achados clínicos ⁵⁷. A função respiratória na DRC vem sendo um assunto cada vez mais documentado na literatura. Sabe-se que a sobrecarga de fluídos devido ao prejuízo da função renal pode levar a hipoventilação devido ao comprometimento da complacência pulmonar e a consequente redução da difusão de oxigênio ⁵⁸. Com isso, há um aumento compensatório no trabalho dos músculos respiratórios, induzindo-os em longo prazo a fraqueza muscular ⁵⁹.

O estudo de Yuenyongchaiwat et al. (2020) avaliou 100 indivíduos em HD e encontraram relação entre a função respiratória e o tempo de tratamento. No estudo, os indivíduos com mais de 5 anos de HD tinham pior função respiratória comparado àqueles com menos de 5 anos, demonstrando que o tempo de tratamento influencia negativamente neste desfecho ⁶⁰.

Em um estudo recente realizado pelo nosso grupo de pesquisa, com o objetivo de comparar a função respiratória de indivíduos que foram separados em três grupos, sendo o grupo em fase pré-dialítica, o grupo em HD e o grupo de indivíduos saudáveis sedentários, foi encontrado resultados demonstrando que os indivíduos em HD apresentam função respiratória significativamente menor do que indivíduos saudáveis, contudo os indivíduos em estágio pré-diálise foram aqueles com o pior desempenho no teste de espirometria ¹³.

Sabe-se que a HD promove efeitos benéficos sobre a função respiratória devido a redução da sobrecarga hídrica e eletrolítica ^{61,62}. Contudo, de acordo com os resultados mostrados pelo nosso grupo, parece que a função respiratória sofre maior influência pela DRC do que pela sobrecarga hídrica, uma vez que os indivíduos em estágios pré-dialíticos apresentaram maiores prejuízos na função respiratória, a hipótese é que isso ocorre devido ao desequilíbrio eletrolítico presente da DRC ¹³.

Tarasuik et al. (1992) avaliaram o efeito da uremia na contração do diafragma em modelos experimentais, e encontraram resultados mostrando um efeito prejudicial sobre a função mecânica, tanto de músculos periféricos, como do diafragma ⁶³. Os autores referem que essas alterações podem ocorrer devido aos desequilíbrios metabólicos intracelulares, como aumento na taxa de degradação de proteínas, comumente presentes nos indivíduos com DRC ^{59,63}.

Fairshter et al. (1982) revisaram os registros de autópsia de 46 indivíduos em HD e encontraram uma prevalência de 96% de doenças pulmonares agudas, bem como 80% de doenças pulmonares crônicas. Entre os principais achados agudos e crônicos estavam a sobrecarga hídrica e a fibrose pulmonar, respectivamente ⁶⁴.

A literatura tem documentado que a função respiratória apresenta influências positivas mediante a realização de exercícios, tanto localizados, como periféricos ⁶⁵⁻⁶⁷. O estudo de Pellizzaro et al. (2013) avaliou a influência do treinamento muscular intradialítico respiratório e periférico durante 10 semanas e encontrou melhora da função respiratória, avaliado por meio da CVF, ao comparar ambas as modalidades

de exercício com um grupo controle ⁶⁵. Além disso, Fernandes et al. (2019) demonstraram melhora da função respiratória após a realização de um treinamento aeróbico intradialítico de 8 semanas ⁶⁷. Assim, mesmo um treinamento periférico pode influenciar positivamente a função respiratória, tornando-se uma abordagem mais ampla para essa população ⁶⁷.

2.6. FUNÇÃO MUSCULAR

A perda de força muscular na população com DRC está associada à miopatia esquelética e pode ser considerada um forte preditor de sobrevida e mortalidade. A fraqueza muscular parece estar associada a baixa síntese proteica e ao aumento na degradação de proteínas que são causados por distúrbios hormonais e eletrolíticos, inatividade física, alterações imunológicas e inflamatórias, fibrose muscular, anemia, bem como baixa ingestão de proteínas ⁶⁸⁻⁷¹. Como principais sintomas de dano da função muscular nesses indivíduos, destacam-se fraqueza muscular, fadiga, atrofia e intolerância ao exercício ^{70,72}.

Experimentos científicos realizados por Thome et al. (2021) revelaram que a miopatia esquelética, comumente presente na DRC, é causada pelo acúmulo de toxinas urêmicas e está associada a um grau de comprometimento mitocondrial ⁷⁰. Além disso, o estudo de Gamboa et al. (2016), realizado com indivíduos com DRC em diferentes estágios, revelou que a gravidade da DRC está associada não apenas à disfunção mitocondrial, mas também pela presença exacerbada de marcadores de estresse oxidativo, o que também contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ^{72,73}. Assim, os autores concluíram que a piora da função renal tem um efeito considerável na função mitocondrial. Ademais, o dano mitocondrial está associado a piora do desempenho físico nos indivíduos em HD ⁷².

A morfologia e a função dos músculos esqueléticos podem ser avaliadas de diferentes maneiras. Ressonância nuclear magnética, biópsia, tomografia computadorizada, e ultrassonografia são instrumentos comumente utilizados para avaliar a morfologia muscular, de forma que os testes funcionais, tais como a dinamometria, o teste de contração voluntária máxima, o teste de levantar e sentar, o teste de velocidade da marcha e o teste de uma repetição máxima (1RM) são úteis para avaliar a função muscular ^{19,71,74,75}.

A prática de exercícios físicos e a adequação da dieta são medidas que podem melhorar a morfologia e a função muscular ^{6,76-78}. Nesse sentido, o estudo de Rosa et al. (2018) realizou um protocolo de exercícios resistidos intradialíticos de 12 semanas e encontrou uma melhora significativa tanto no aumento da força muscular, como no aumento da massa muscular esquelética da perna avaliado por meio da absorptometria de raio-X de dupla energia – DEXA ⁷⁶.

2.7. PERFIL INFLAMATÓRIO

A inflamação é uma reação natural do corpo em resposta a diferentes estímulos, facilitadas e coordenadas por citocinas, quimiocinas e proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR) ⁷⁹. O desequilíbrio hidroeletrólítico devido a redução da TFG e retenção hídrica causado pela DRC pode causar alterações crônicas no perfil inflamatório, e isso se dá, principalmente, ao ambiente urêmico presente na doença ⁸⁰. Seu ambiente está associado a concentrações elevadas de marcadores pró-inflamatórios circulantes, como PCR, interleucina (IL) - 6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as quais podem influenciar na degradação de proteínas e perda de massa muscular ^{4,80,81}.

A inflamação crônica aumenta gradualmente com a progressão da DRC e está associada a um alto risco de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares devido ao risco de dano e fibrose tecidual ^{4,79}. Além disso, o tratamento por HD também reforça o estado pró-inflamatório devido à exposição à membrana de diálise que estimula uma resposta aguda e, conseqüente, aumento nos níveis de citocinas inflamatórias ^{9,80}.

A PCR é o marcador mais utilizado para detectar inflamação clínica devido a sua meia-vida relativamente longa de 19 horas, o que a torna fácil de ser detectada em exames de sangue. No entanto, a IL-6 tem um marcador prognóstico melhor do que a PCR em indivíduos em HD devido ao seu poder para prever mortalidade ^{9,82}. Barreto et al. (2010) avaliaram os valores plasmáticos de IL-6 de indivíduos em fase pré-dialítica e em HD e encontraram resultados mostrando que os níveis plasmáticos de IL-6 aumentam com o estágio de DRC ⁸². Além disso, os autores também encontraram uma relação significativa entre valores plasmáticos de IL-6 e a taxa de mortalidade por eventos cardiovasculares e por todas as causas ⁸².

A IL-6 é uma molécula particularmente interessante devido aos seus papéis divergentes tanto pró quanto anti-inflamatórios. O aumento da IL-6 desencadeia a liberação de IL-10, uma interleucina anti-inflamatória, e desta forma, quando os valores basais de IL-6 são regulados por uma resposta anti-inflamatória eficaz podem não ser prejudiciais para os indivíduos com DRC ⁹.

A elevação crônica da IL-6 está associada ao aumento da rigidez arterial, presente nos processos ateroscleróticos. Esse aumento se dá por mecanismos metabólicos, endoteliais e coagulantes. Além disso, a IL-17a também é uma citocina que tem um potencial pró-aterogênico quando em excesso e, comumente, encontra-se elevada na presença de dano renal⁸³. Já, a IL-10, por ser uma interleucina de resposta anti-inflamatória, apresenta efeitos anti-ateroscleróticos ^{9,79,80}. Em repouso, a IL-6 circulante é produzida por adipócitos e macrófagos localizados no tecido adiposo, contudo, também é liberada pelo músculo exercitado ^{9,84}. Assim, mesmo na presença de inflamação sistêmica crônica, os protocolos de exercícios podem exercer um efeito regulador da IL-6 devido a produção secundária de IL-10 ^{9,17,85}.

Amdur et al. (2016) encontraram resultados mostrando que os valores elevados de IL-6 e TNF- α em indivíduos com DRC estavam associados ao rápido declínio da TFG ⁸⁶. O TNF- α é produzido por macrófagos presentes do tecido adiposo e por células do sistema urinário, tais como células mesangiais glomerulares e células epiteliais tubulares. Devido ao seu caráter pró-inflamatório, tem a função de induzir a produção de neutrófilos e a liberação de radicais livres, promovendo, quando em excesso, um processo que pode ser chamado de cicatrização renal, resultando no declínio da função dos rins ⁸⁶.

O TNF- α , quando está em equilíbrio, tem um papel fundamental na regulação de mediadores pró e anti-inflamatórios, além de atuar estimulando a produção de IL-10. No estágio mais avançado da DRC existe uma interação complexa entre as citocinas, pois a elevação ou a redução de uma determinada citocina leva imediatamente à regulação para cima ou para baixo de várias outras. Além disso, muitos dos efeitos das citocinas são locais e não sistêmicos. Desta forma, a detecção dos valores plasmáticos podem representar algumas divergências em determinadas conclusões ⁸⁰.

O estudo de Cruz et al. (2018) realizou um protocolo de treinamento intradialítico aeróbico de 12 semanas e encontrou resultados positivos com a redução

significativa dos marcadores pró-inflamatórios, tais como IL-6 e TNF- α , além de um aumento da citocina anti-inflamatória IL-10. Segundo os autores, a redução da IL-6 é o principal fator que desencadeia a redução do TNF- α ⁸⁷. Liao et al. (2016) estudaram 40 indivíduos em HD, separados em grupo exercício e grupo controle, e demonstraram que um protocolo de exercício aeróbico de três meses reduziu a inflamação, detectada pelos valores de IL-6 ⁸⁸. Por outro lado, Dong et al. (2019) avaliaram o efeito de 12 semanas de exercício intradialítico resistidos e também encontraram resultados positivos acerca dos marcadores inflamatórios, porém, neste estudo, houve uma redução significativa da TNF- α , e um aumento nos níveis de IL-6 e IL10 ⁸⁵. Curiosamente, os autores consideram a IL-6 como sendo uma citocina anti-inflamatória ⁸⁵. Nesse sentido, os protocolos de exercícios intradialíticos têm causado efeitos diversos sobre os marcadores do sistema inflamatório.

Outra citocina pró-inflamatória que vem tendo o seu papel investigado na DRC é o Interferon-gamma (IFN- γ). A sua função na DRC ainda não está bem elucidada na literatura, mas sabe-se que o IFN- γ é secretada por células natural killer (NK)⁸⁹. Quando bem regulado, atua no preparo de macrófagos de resposta rápida, no processo miogênico durante a regeneração muscular, assim como na regulação da síntese de ON ^{89,90}. Por outro lado, as reações inflamatórias desreguladas presentes nas doenças crônicas desencadeiam um papel nocivo do IFN- γ e, na DRC, este papel está associado a perda da função renal e a substituição do parênquima renal por tecido fibrótico⁹¹. Além disso, altos valores de IFN- γ induzem a fraqueza muscular ⁹⁰.

A proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) que também é produzida por células renais (túbulo proximal) em virtude de estímulos pró-inflamatórios, atua atraindo monócitos, macrófagos, linfócitos T e NK para a sua fonte⁹². Além disso, a sua produção é maior em altas concentrações de glicose plasmática, o que está associado ao desenvolvimento de nefropatia diabética⁹³. Quando em excesso, o acúmulo de monócitos e linfócitos T dão origem a glomeruloesclerose e o estímulo para a sua produção envolve o excesso de TNF- α e IFN- γ ⁹³.

O estudo de Watson et al. (2017) demonstrou que um programa de exercícios resistidos é capaz de aumentar agudamente a inflamação muscular, mensurada a partir da MCP-1, IL-6 e TNF- α em indivíduos com DRC em fase pré-dialítica, porém os mesmos biomarcadores não tiveram um aumento crônico significativo ao comparar

com a intervenção após 8 semanas. Assim, os autores concluíram que o músculo não adaptado ao exercício cria uma resposta inflamatória que não é cronicamente sustentada ⁹⁴.

2.8. FUNÇÃO ENDOTELIAL E ESTADO REDOX

O estresse oxidativo desempenha um papel importante na progressão na DRC, estando associado não apenas ao dano glomerular, mas também a disfunção endotelial e, o procedimento de HD reforça tanto o estado pró-inflamatório como a atividade dos oxidantes ^{9,28}. Evidências sugerem que os principais sistemas antioxidantes, como a capacidade antioxidante total (CAT), vitamina A, C e E, são prejudicados com a HD crônica ^{95,96}.

Os oxidantes são capazes de oxidar uma variedade de componentes, tais como lipídios, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. O produto da oxidação possui uma meia-vida longa, variando de horas a semanas. Portanto, pode ser usado como um marcador de estresse oxidativo ²⁸. O aumento da atividade oxidante, inflamação e disfunção endotelial nesses doentes formam a tríade da aterosclerose, precursor das doenças cardiovasculares ²⁸.

Os principais oxidantes que estão diretamente associados a disfunção endotelial na DRC são as espécies reativas de oxigênio (ERO) ^{28,97}. O mecanismo que resulta nessa disfunção endotelial está ligado a produção de ON, que se encontra reduzido nos indivíduos com DRC. Isso ocorre por que a produção de ON é dependente do aminoácido L-arginina que é produzido tanto pelas células endoteliais, como pelos rins, portanto, devido à diminuição de matéria-prima, há uma escassez de ON e uma consequente instabilidade da enzima NO sintase ^{28,98}. Com isso, haverá um aumento na produção de radicais livres provenientes do metabolismo do oxigênio, como é o caso das ERO ²⁸.

Segundo a revisão de Hsieh et al. (2014), um fluxo sanguíneo regular, ou seja, uma tensão de cisalhamento normal, está associado a níveis aumentados de ERO, ao contrário, um fluxo turbulento desencadeia uma produção pequena e transitória de ERO ⁹⁹. O exercício é um estímulo mecânico que promove o aumento do fluxo sanguíneo e conseqüentemente um aumento do estresse de cisalhamento no interior dos vasos, assim, o ON endotelial é liberado devido ao aumento da tensão de

cisalhamento provocado pelo exercício ¹⁰⁰. Porém, na presença de inflamação persistente, como apresentada por indivíduos com DRC, os valores elevados de ROS alteram o equilíbrio do ON impedindo sua ação de promover vasodilatação e inibir a atividade de citocinas pró-inflamatórias, ações que contribuem para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ⁹⁹.

Outro marcador da saúde endotelial é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula a angiogênese¹⁰¹. Estudos vêm demonstrando uma relação positiva com a prática de exercícios aeróbios e combinados em idosos com doenças arteriais e a sua liberação está relacionada ao aumento do estresse de cisalhamento vascular resultante da prática de exercício¹⁰². Contudo, ainda faltam estudos para descrever o papel do VEGF associado ao exercício em indivíduos com DRC.

A proteína Klotho solúvel (sKlotho) também vem sendo investigada acerca de seu efeito sobre a saúde vascular e a progressão da DRC está associada ao seu declínio plasmático. É uma proteína produzida nos túbulos renais e a sua administração exógena esteve associada a diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina, com efeitos positivos sobre a pressão arterial ¹⁰³.

Além disso, as evidências mostram que a sKlotho não é apenas um biomarcador precoce da DRC, mas também apresenta um potencial terapêutico, com efeitos positivos sobre a pressão arterial ^{104,105}. A sKlotho também está associada a saúde mineral óssea dos indivíduos com DRC, atuando principalmente na inibição do paratormônio, que quando em excesso, estimula mecanismos osteoclásticos, assim, ações que induzam o aumento da sKlotho podem reduzir a incidência de doença ósteo-renal. Nesse sentido, Neves et al. (2020) encontraram aumento da sKlotho após a realização de um protocolo de exercício intradialítico de 6 meses. Os autores associaram este aumento a uma melhora da densidade mineral óssea ¹⁰⁶.

2.9. EXERCÍCIO FÍSICO INTRADIALÍTICO

A prática de exercício físicos durante a HD vem crescendo nos últimos anos, tendo a sua segurança e eficácia comprovada por ensaios clínicos e revisões sistemáticas ^{107,108}. O exercício físico surge como uma alternativa para a recuperação e manutenção da saúde física de indivíduos com DRC em HD, sendo considerado um

tratamento conservador, não farmacológico, fortemente recomendado e que não oferece riscos para o indivíduo quando monitorado por profissionais do exercício que tenham conhecimento da doença ^{6,109,110}. Além disso, o exercício físico previne e trata diversas comorbidades associadas a DRC, tais como doenças cardiovasculares, HAS e DM ¹⁰⁹.

O primeiro estudo a avaliar o benefício do exercício intradialítico foi realizado em 1986, com 6 indivíduos que realizaram exercício aeróbico durante 6 meses, tendo 91% de frequência. Na ocasião, Painter et al. (1986) encontraram melhora de 23% no $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, redução nas quantidades de fármacos anti-hipertensivos e consideraram essa modalidade segura e viável ¹⁰⁸.

Sabe-se que as principais comorbidades que afetam os doentes renais crônicos são as doenças cardiovasculares ateroscleróticas, que são caracterizadas pela presença de obstrução, principalmente, nas artérias coronarianas e nas artérias das extremidades dos membros inferiores. As doenças cardiovasculares são consideradas as principais causa de morte prematura na DRC ⁸⁰.

Um dos principais efeitos benéficos do exercício físico para os indivíduos com DRC são os efeitos endoteliais, como a vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo, principalmente nos capilares de pequenos calibres. Sabe-se que a HD realiza hemofiltração, predominantemente, nos vasos de maior calibre, favorecendo o excesso de metabólitos nos capilares sanguíneos, o qual pode estar associado ao mecanismo de desenvolvimento de doenças cardiovasculares ^{35,109}.

É comum que esses metabólitos se depositem na forma de compartimentos estagnados nos capilares, principalmente nos membros inferiores, que permanecem colapsados durante a HD devido à rotina sedentária e ao repouso absoluto. Por causa disso, há um menor suprimento desses metabólitos para o dialisador ^{35,111}.

O aumento da circulação sanguínea e da vasodilatação resultante do exercício físico melhora a complacência vascular e promove maior efluxo de metabólitos depositados nos capilares musculares para os grandes vasos sanguíneos. Isso se deve a quebra da compartimentação dos metabólitos e, dessa forma, o exercício físico pode contribuir para uma melhor eficiência da HD ^{35,112,113}. O estudo de Huang et al. (2020) avaliou 32 indivíduos em HD e demonstrou que um protocolo de exercícios combinados intradialíticos foi capaz de aumentar, significativamente, em 13,2% a eficiência da HD, avaliada por meio do Kt/V ¹¹². Além

disso, Kirkman et al. (2015) realizaram um estudo avaliando a influência do exercício físico na adequação da HD e encontraram dados demonstrando que a depuração de fosfato é maior nos dias em que se realiza exercício intradialítico quando comparado ao aumento no tempo de HD ¹¹³.

Além disso, estudos têm demonstrado que o treinamento intradialítico impacta positivamente na capacidade cardiopulmonar, função respiratória, ganho de força muscular e modulação do estado inflamatório e imunológico, o que pode estar associado a melhora na morfologia e na função dos músculos esqueléticos ^{65,76,77,85}.

O papel dos exercícios físicos no estado inflamatório da DRC tem sido amplamente estudado, pois o músculo esquelético pode funcionar como um regulador ativo da resposta imunoinflamatória por meio da contração muscular. A contração muscular secreta citocinas e pode atuar potencialmente como uma terapia anti-inflamatória em doenças crônicas ^{17,88,114}.

A mensuração da intensidade do exercício físico na população com DRC apresenta muita divergência entre os estudos. A grande maioria deles utiliza a escala de percepção subjetiva de esforço ou a intensidade relativa de exercício (porcentagem de repetição máxima). Assim, a falta de padronização entre os estudos é uma limitação para se compreender o potencial benefício de determinadas modalidades de exercício nessa população ¹⁹.

2.9.1. Exercício combinado

A combinação do treinamento de fortalecimento muscular, direcionado ao ganho de força, hipertrofia e potência muscular, com exercícios aeróbios, direcionado ao ganho de resistência muscular, define-se como modalidade combinada ou concorrente ^{115,116}. Os exercícios combinados parecem ser uma estratégia efetiva para melhorar tanto a capacidade cardiopulmonar, como a função neuromuscular ¹¹⁷. Desta forma, a escolha do protocolo deve ser baseada nos objetivos que se deseja alcançar.

Alguns estudos mostram que a combinação de ambas as modalidades prejudica, até certo ponto, o incremento de força e hipertrofia ^{115,116}. No entanto, alguns indivíduos experimentam uma manutenção da força muscular, enquanto outros experimentam ganhos substanciais ¹¹⁵.

A prática de exercícios combinados parece fornecer melhores ganhos cardiopulmonares nos indivíduos em HD e caracteriza-se por ser uma modalidade completa, pois favorece não apenas a melhora na capacidade cardiopulmonar, mas também na função muscular ^{118,119}.

O estudo de Rhee et al. (2019) propôs um protocolo de exercício intradialítico combinado, iniciando pela modalidade aeróbia, e encontrou melhora tanto na capacidade cardiopulmonar, quanto na função muscular, avaliado pela força e flexibilidade ¹¹⁹. Por outro lado, Krase et al. (2021) realizaram 7 meses de exercício intradialítico aeróbio e encontraram melhora na capacidade funcional, porém, a função muscular se manteve estável, a qual foi avaliada por meio de ultrassonografia e teste de levantar e sentar ⁷⁷. Rosa et al. (2018) realizaram um protocolo de exercícios resistidos intradialíticos e não encontraram diferença entre os grupos intervenção e controle no ganho de capacidade funcional. Contudo, na avaliação intragrupo do grupo intervenção os indivíduos melhoraram não apenas a massa muscular, mas também a distância do teste de caminhada de seis minutos ⁷⁶. Assim, a combinação de ambas as modalidades pode otimizar o tempo e garantir benefícios amplos para os indivíduos em HD.

Quanto à prescrição do treinamento físico, sabe-se que a escolha da modalidade a ser iniciada pode influenciar nos objetivos que se deseja alcançar. O estudo de Cadore et al. (2012) avaliou, como objetivo primário, os benefícios cardiopulmonares antes e depois de dois protocolos de treinamento combinado em homens idosos, sendo: a) iniciando pela modalidade aeróbica, seguido da modalidade de fortalecimento muscular; e, b) iniciando pela modalidade de fortalecimento muscular, seguido pela modalidade aeróbia. Os autores não encontraram diferenças entre os grupos no aumento da capacidade cardiorrespiratória. Entretanto, a função muscular do grupo que iniciou pelos exercícios de fortalecimento apresentou ganhos mais expressivos, a qual foi avaliada por meio de um quociente entre a espessura muscular (mensurada por ultrassonografia) e a força muscular (mensurada pelo teste de 1RM) ¹²⁰.

2.9.2. Exercício periodizado e progressivo

A prescrição de exercícios para populações clínicas tem sido um grande desafio devido à segurança e a tolerabilidade das cargas de trabalho, pois dependendo da gravidade da doença e comorbidades associadas, determinadas intensidades podem não ser bem toleradas pelos indivíduos com DRC. Assim, sequenciar sistematicamente a intensidade e o volume dos exercícios de forma que estimule o desenvolvimento da capacidade neuromuscular pode superar este desafio¹⁹.

Cada vez mais, a periodização progressiva dos exercícios de forma individualizada tem sido utilizada em ambientes clínicos como forma de controlar a intensidade, o volume do treinamento e obter adaptações neuromusculares, tais como desenvolver a capacidade do trabalho muscular, aumentar a força e a potência muscular, bem como evitar um platô e a falta de motivação^{19,117}.

A prescrição da carga de trabalho, bem como do volume do treinamento devem ser baseadas nos resultados neuromusculares ou funcionais que se deseja alcançar¹⁹. No treinamento de fortalecimento muscular tem sido atraente a utilização de cargas baixas, altos volumes e altas velocidades de contração visando estímulos neuromusculares, no entanto, não há nenhum consenso apontando a carga ideal para a maximização da potência muscular na população com DRC ou mesmo na população idosa, a qual frequentemente se utiliza como base para prescrever exercício em populações clínicas^{19,121}.

Segundo Cadore e Izquierdo (2013)¹¹⁷, as contrações concêntricas de alta velocidade nos treinamentos de fortalecimento muscular em idosos podem causar adaptações neuromusculares gerais e melhorias na capacidade funcional, tais como maior taxa de desenvolvimento de força e rápida ativação muscular^{117,122}.

3. JUSTIFICATIVA

Muitos estudos utilizando diferentes modalidades de exercícios intradialíticos vêm sendo realizados na última década, contudo, treinamentos progressivos têm sido pouco explorados na literatura. Além disso, pouco se sabe sobre os benefícios do exercício intradialítico progressivo com modalidades combinadas na capacidade cardiopulmonar, na função respiratória, na força muscular, no nível de atividade física

diária, no perfil inflamatório, na função endotelial e no estado redox de indivíduos em HD.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do exercício intradialítico combinado e progressivo de 12 semanas, comparado com o tratamento habitual, sobre a capacidade cardiopulmonar e função respiratória em indivíduos com DRC em HD no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Instituto de Doenças Renais (IDR).

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os efeitos do exercício intradialítico combinado e progressivo de 12 semanas, comparado com o tratamento habitual, em indivíduos com DRC em HD no Serviço de Nefrologia do HCPA e no IDR nos seguintes parâmetros:

- força muscular do quadríceps;
- NAF diária; e,
- marcadores sistêmicos de inflamação, função endotelial e estado redox.

5. METODOLOGIA

5.1. DELINEAMENTO

Este estudo é um ensaio clínico randomizado (ECR) bicêntrico, realizado com a intenção de tratar e utilizando dois braços, sendo: 1) grupo exercício intradialítico (GEI); e, 2) grupo controle/cuidados habituais (GC). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (U1111-1173-6199) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (40167014.3.0000.5327). O consentimento informado foi obtido de acordo com a Declaração de Helsinque.

5.2. SELEÇÃO DA AMOSTRA

A população do estudo foi constituída por indivíduos com diagnóstico de DRC que realizavam HD no Serviço de Nefrologia do HCPA e no IDR entre janeiro de 2016 e maio de 2020, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados a seguir.

5.2.1. Critérios de inclusão

- Diagnóstico de DRC ≥ 6 meses.
- HD ≥ 3 meses no Serviço
- Idade ≥ 18 anos.
- Estabilidade clínica (ausência de internações nos últimos 30 dias).
- Ausência de comprometimentos musculoesqueléticos que limitassem a realização dos testes propostos.
- Hemoglobina sérica ≥ 10.0 g/dL.

5.2.2. Critérios de exclusão

- Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses.
- Processo inflamatório em tratamento com antiinflamatórios ou antibióticos nos últimos 30 dias.
- Doença arterial coronariana descompensada.
- Doença arterial periférica sintomática.
- Fístula arteriovenosa, enxertos arteriovenosos ou cateter tunelizado em membros inferiores.

5.3. MEDIDAS E INSTRUMENTOS

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo durante a sessão de HD. Todos os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, e aceitaram participar da pesquisa foram avaliados. Todas as medidas foram realizadas antes e após 12 semanas de acompanhamento, em ambos os grupos, pelos mesmos

avaliadores fisioterapeutas, que não puderam ser cegados. Os testes físicos foram realizados em um único dia não-dialítico, adotando a seguinte ordem: i) 1RM de quadríceps, ii) manovacuometria, iii) espirometria, iv) TECP. Além disso, após todos os testes físicos os indivíduos utilizaram um pedômetro para mensurar o NAF diário durante uma semana. Os exames de sangue foram coletados no primeiro dia do treinamento intradialítico e na sessão de HD seguinte ao término do protocolo de 12 semanas.

5.3.1. Teste de esforço cardiopulmonar

O TECP foi realizado em cicloergômetro para avaliação direta do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/kg/min e litros) em valor absoluto e predito, $\dot{V}CO_2$, QR, $\dot{V}E$, variação do volume corrente pré e pós CEPT (V-tidal), duração do TECP (minutos), taxa de trabalho do TECP em watts (W) e previsão.

Foi aplicado um protocolo de carga incremental com 5 ou 10W por minuto ⁴⁶. O protocolo de carga incremental foi definido pelos autores respeitando as diretrizes da American Thoracic Society e do American College of Chest Physicians e de acordo com a causa da DRC. Aqueles com suspeita de hipertensão como causa da DRC foram submetidos a um incremento de 5W devido a possíveis eventos adversos agudos hemodinâmicos e cardiovasculares. Indivíduos com outras causas de DRC tiveram um protocolo de aumento de 10W.

O TECP foi realizado no sistema de carrinho metabólico Vmax® Encore (CareFusion, San Diego, Califórnia, EUA) usando um analisador de gases. Os sujeitos usaram um eletrocardiograma cardiosoft de 10 derivações (V1, V2, V3, V4, V5, V6, RL, RA, LL, LA) para avaliar a função elétrica do coração e para medir a frequência cardíaca (FC) e a porcentagem da FC máxima (%FC_{máx}). Os sujeitos também foram monitorados durante todo o TECP por meio de oximetria de pulso para obtenção da saturação de oxigênio (SpO₂) e esfigmomanômetro manual no braço não fistulado para obtenção da pressão arterial. A %FC_{máx}, FC e SpO₂ eram constantemente registrados, e a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores (avaliada pela escala CR10 Borg) eram monitoradas a cada dois minutos ^{46,123}.

Os indivíduos foram encorajados verbalmente antes e durante todo o TECP para obter uma limitação fisiológica ($QR \geq 1,0$). O TECP consistiu de 4 fases: a) repouso de três minutos em que foi verificada a ausência de hiperventilação; b) um ciclo de aquecimento sem carga (0W por dois minutos); c) uma fase incremental de exercício a cada minuto (5/10W - taxa de ciclismo de 60-65 rotações por minuto) até que o sujeito sinalize para parar o teste e alcance a exaustão voluntária associada à presença de um $QR \geq 1,0$ ou o teste seja encerrado pelo profissional médico. Caso o sujeito não atingisse $QR \geq 1,0$, era incentivado a continuar o teste; d) uma recuperação ativa descarregada (0W por um minuto).

O teste foi interrompido pelo profissional médico na presença dos seguintes critérios: a) dor torácica sugestiva de isquemia; b) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, batimentos ectópicos complexos ou bloqueios cardíacos de segundo ou terceiro grau; c) queda na pressão sistólica >10 mmHg a partir do valor mais alto durante o teste ou hipertensão significativa (>260 mmHg sistólica; >140 mmHg diastólica); d) dessaturação grave ($< 80\%$ quando acompanhada de sintomas e sinais de hipoxemia grave); e) palidez súbita; f) perda de coordenação, confusão mental, tonturas ou desmaios; e, g) sinais de insuficiência respiratória ⁴⁶.

5.3.2. Função respiratória

A função respiratória foi mensurada por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), da capacidade vital forçada (CVF) e do pico de fluxo expiratório (PFE) em seus valores absolutos e previstos através do Vmax® Encore (CareFusion, San Diego, Califórnia, EUA).

O exame foi realizado com o indivíduo sentado e com clipe nasal de acordo com a American Thoracic Society e do European Respiratory Society Technical Statement ¹²⁴. O sujeito observou o examinador demonstrando o exame e, em seguida, foi instruído e incentivado a realizar uma inspiração máxima, seguida por um "sopro" de expiração e expiração completa contínua por um máximo de 15 segundos. Foram escolhidas as três primeiras manobras que não diferem de 0,150 litros nos valores de VEF_1 e CVF ⁵⁷.

5.3.3. Manovacuometria

A força muscular respiratória foi realizada por meio de um manovacúômetro digital (Microhard, Porto Alegre, Brasil), para avaliar a $PI_{máx}$ e a $PE_{máx}$. A $PI_{máx}$, seguida da $PE_{máx}$, foram realizadas a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente, com o indivíduo sentado e utilizando um clipe nasal. O esforço inspiratório ou expiratório foi sustentado por pelo menos três segundos. O protocolo e os resultados foram seguidos conforme sugerido por Neder et al. (1999) ¹²⁵.

5.3.4. Teste de uma repetição máxima de extensão de joelhos

O teste de 1RM de extensão de joelhos foi realizado em uma cadeira extensora para avaliar a força muscular do quadríceps. Os indivíduos estavam sentados em flexão de joelho e quadril de 90° e foram vigorosamente encorajados a estender ambos os joelhos simultaneamente. Como aquecimento, os sujeitos realizaram 10 repetições com uma carga mínima (1 ou 5 kg) seguidas de um minuto de descanso. O teste consistia em um aumento progressivo da carga (1 a 5 kg) da carga de aquecimento, seguido de um minuto de descanso. O teste terminava quando a segunda repetição estava incompleta ¹²⁶.

5.3.5. Nível de atividade física

O NAF foi avaliado com um pedômetro durante todo o dia, por uma semana (7 dias), utilizando-o na região da cintura (Oregon Scientific, PE320, EUA). A classificação de passos/dia foi feita de acordo com Avesani al. (2012), como já previamente mencionado (Página 24) ³².

5.3.6. Marcadores inflamatórios, função endotelial e estado redox

Foram avaliados os valores de PCR, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, TNF- α , NO, ERO, CAT, MCP-1, IFN- γ , VEGF, sKlotho, ON.

Amostras de sangue (8mL) foram coletadas da fístula arteriovenosa após a sua canulação pela equipe de enfermagem e armazenadas em tubos de ácido

etilenodiaminotetracético tri-potássio (K3EDTA). A coleta de sangue foi realizada em duas ocasiões: na sessão de HD imediatamente antes do início do primeiro dia de treinamento de exercício (ou seja, pré-treinamento) e na sessão de HD seguinte a sessão em que ocorreu o último dia do treinamento de 12 semanas (ou seja, pós-treinamento).

Os tubos foram centrifugados (1.000g, 10 minutos a 4°C) e o plasma resultante foi aliquotado e armazenado a -80°C por no máximo 62 meses até análise posterior. Os níveis sistêmicos de IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, IFN- γ , proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), TNF- α (todos da eBioscience, ThermoFischer), VEGF (Peprotech, Pittsburgh, EUA) e sKlotho (IBL America, Minneapolis, EUA) foram analisados usando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) seguindo as recomendações dos fabricantes. Os valores de absorvância foram determinados em um leitor de microplacas (EzReader, Biochrom, Cambridge, UK). Os limites de detecção de cada citocina foram 2-400pg/mL (IL-4), 2-200pg / mL (IL-6), 4-300pg/mL (IL-10), 12-1000pg/mL (IL-17a), 2-200pg/mL (IFN- γ), 50-1000pg/mL (MCP-1), 4-500pg/mL (TNF- α), 3,5-600pg/mL (VEGF) e 50-1000pg/mL (sKlotho). O CV intra-ensaio foi <7,5%.

A produção de ROS foi avaliada no plasma através da intensidade de fluorescência do corante sensível a redox 2',7'-diclorodi-hidrofluoresceína diacetato (DCFH, 100 μ M, Sigma-Aldrich) (comprimentos de onda de excitação e emissão de 480 e 535nm, respectivamente) usando SpectraMax M2e (Dispositivos moleculares). A TAC das amostras de plasma foi avaliada pelo ensaio de capacidade antioxidante equivalente do ácido (\pm)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (Sigma-Aldrich). Neste ensaio, sal de diamônio 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS) (Sigma-Aldrich) foi incubado com persulfato de potássio (Sigma-Aldrich) para produzir ABTS⁺, um verde / cromóforo azul. A inibição da formação de ABTS⁺ por antioxidantes nas amostras foi expressa como equivalentes de Trolox, determinada a 740nm usando uma curva de calibração traçada com diferentes quantidades de Trolox (Sigma-Aldrich). As concentrações de nitrato foram utilizadas como medida da produção de ON pelo reagente de Griess de acordo com o método de Miranda ¹²⁷.

A PCR foi analisada no laboratório de análises clínicas do HCPA e suas concentrações foram armazenadas nos prontuários dos indivíduos.

5.4. CALCULO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o programa GPower, versão 3.1.9.2. O tamanho da amostra calculado de 34 indivíduos, sendo 17 no grupo exercício intradialítico (GEI) e 17 no grupo controle/cuidados habituais (GC), tem a capacidade de detectar um tamanho de efeito de 0,25, menor do que o encontrado por Ouzouni et al.³⁹. Para este cálculo foi considerado um poder de 80% e um nível de significância de 5%. Acrescentando 20% para possíveis perdas e recusas, o tamanho de amostra foi de 22 indivíduos em cada grupo.

5.5. RANDOMIZAÇÃO

Os indivíduos foram selecionados aleatoriamente para cada grupo, através do software WinPepi, versão 11.43 utilizando blocos de 22 indivíduos. A randomização foi realizada por um indivíduo não envolvido nas coletas de dados.

Após a randomização eletrônica, o resultado foi colocado em envelopes pardos, de acordo com a ordem de inclusão dos indivíduos. Em cada caso, o envelope só foi aberto após o indivíduo completar toda a avaliação inicial.

Os indivíduos foram randomizados em dois grupos: GEI e GC.

5.6. INTERVENÇÃO

Os indivíduos randomizados para o GEI realizaram um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas, com uma frequência de três vezes semanais. Os indivíduos randomizados para o GC mantiveram a sua rotina de cuidados habituais.

O treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo foi realizado nas primeiras duas horas de HD e supervisionado por fisioterapeutas e estudantes de fisioterapia. No início e no final de ambos os componentes (aeróbio e resistido) do treinamento de exercícios intradialíticos foram monitorados os valores da FC, da percepção de fadiga nos membros inferiores e de dispneia pela escala CR10 Borg, da PAS e da PAD.

Os eventos adversos monitorados foram: a) lesão musculoesquelética e câibras nas pernas por meio dos sintomas referidos pelo indivíduo; b) hipoglicemia (≤ 70 mg / dl) em diabéticos por meio de hemoglicoteste; c) hipotensão e urgência hipertensiva (> 200 mmHg sistólica ou 110 mmHg diastólica) por meio do monitor de pressão arterial da máquina de HD; d) perda de consciência pelo exame clínico; e) complicações no acesso por meio do monitoramento pela equipe de enfermagem através do bipe da máquina de HD.

O treinamento de exercícios intradialíticos foi dividido em três blocos de quatro semanas, totalizando 12 semanas. O Quadro 2 mostra os detalhes da progressão sistematizada nos três blocos. O treinamento iniciou pelo componente aeróbio, seguido do componente resistido.

O treino aeróbio foi realizado em um cicloergômetro (Carci Motion Dual Bike, China) por 30 minutos (5 minutos para aquecimento, 20 minutos em maior intensidade e 5 minutos para desaquecimento). A intensidade do cicloergômetro foi definida no mesmo equipamento em uma sessão de familiarização antes do primeiro dia do treinamento, que utilizou uma velocidade correspondente a taxa de esforço físico 6 (entre forte e muito forte), de acordo com a escala CR10 Borg ¹²³. Em seguida, a velocidade correspondente foi registrada para ajustar a velocidade em 1km/h a mais e 1km/h a menos para permitir que o sujeito oscilasse a velocidade correspondente em 3km/h devido à sensibilidade do cicloergômetro.

A partir do segundo bloco, houve uma progressão de 3km/h na velocidade do cicloergômetro. Além disso, se o indivíduo se sentisse confortável pedalando além da velocidade correspondente, a carga de resistência do pedal era aumentada durante a sessão de treinamento diário para manter a velocidade correspondente proposta na familiarização.

O treino resistido foi realizado imediatamente após o treino aeróbio. Os exercícios realizados foram flexão de quadril unilateralmente e extensão de joelhos bilateralmente com caneleiras. A intensidade dos exercícios físicos no primeiro bloco foi de 10% de 1RM de quadríceps e o volume do treino foi de 2 séries de 18 repetições, sendo que a velocidade de contração muscular nas duas primeiras semanas deste bloco compreendeu um segundo para a fase concêntrica e um segundo para a fase excêntrica. A velocidade de contração muscular utilizada nas últimas duas semanas

do primeiro bloco foram modificadas, sendo 0,5 segundos para a fase concêntrica e 0,5 segundos para a fase excêntrica.

A configuração na mudança da velocidade de contração muscular a cada duas semanas se manteve igual no segundo e no terceiro bloco, contudo, houve uma progressão na intensidade do treino e uma redução no seu volume. Assim, o segundo bloco compreendeu uma intensidade de 12% de 1RM de quadríceps com um volume de 2 séries de 15 repetições e o terceiro bloco compreendeu uma intensidade de 15% de 1RM de quadríceps com um volume de 2 séries de 12 repetições.

Em relação à adesão, todos os indivíduos foram estimulados a manter uma frequência de 90% no protocolo de exercícios com as intensidades correspondentes, porém, aqueles indivíduos que não alcançaram a adesão proposta não foram excluídos, mas incluídos na análise devido a intenção de tratar, com imputação de dados faltantes.

Quadro 2 – Progressão sistematizada do treinamento físico.

Bloco I (Semanas 1-4)				Bloco II (Semanas 5-8)			Bloco III (Semanas 9-12)				
TREINO AERÓBIO (30-min)											
5-min	20-min		5-min	5-min	20-min	5-min	5-min	20-min	5-min		
Aquecimento	Velocidade inicial (Taxa 6 da escala de Borg CR10)		Desaquecimento	Aquecimento	Progressão em 3km/h	Desaquecimento	Aquecimento	Progressão em 3km/h	Desaquecimento		
TREINO RESISTIDO											
Velocidade da contração (segundos)		Intensidade (%1RM)	Volume (série x rep.)	Velocidade da contração (segundos)		Intensidade (%1RM)	Volume (série x rep.)	Velocidade da contração (segundos)		Intensidade (%1RM)	Volume (série x rep.)
Primeiras 2 semanas	Últimas 2 semanas	10	2x18	Primeiras 2 semanas	Últimas 2 semanas	12	2x15	Primeiras 2 semanas	Últimas 2 semanas	15	2x12
1/1	0,5/0,5			1/1	0,5/0,5			1/1	0,5/0,5		

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram testados para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados estão em média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as características demográficas e clínicas entre os grupos (GEI e GC).

A análise de covariância (ANCOVA) utilizando os valores delta como variáveis dependentes e o valor basal da variável dependente no modelo como uma covariável, seguida por Bonferroni post-hoc foi utilizado para comparar todos os resultados entre os dois grupos (GEI e GC).

A relevância clínica dos achados foi calculada através do tamanho de efeito utilizando o teste Eta-Quadrado (η^2) e o teste de d-Cohen (d). O teste Eta-Quadrado tem como referência os valores de 0,01 a 0,039 para um efeito pequeno, 0,06 a 0,110 para um efeito moderado e $\geq 0,140$ para o efeito grande ¹²⁸. O teste d-Cohen tem como referência os valores de 0,2 a 0,4 para um efeito pequeno, 0,5 a 0,7 para um efeito moderado e $\geq 0,8$ para um efeito grande ¹²⁹.

A análise de intenção de tratar foi usada para indivíduos que perderam o acompanhamento ou perderam a avaliação após 12 semanas. A imputação de dados pelo método da última observação realizada foi utilizada para dados faltantes.

A equação de estimativa generalizada (GEE) seguida pelo post-hoc de Bonferroni foi utilizada em ambos os grupos (GEI e GC) para as comparações intragrupo. As diferenças entre os efeitos de ambos os grupos são apresentadas pelo intervalo de confiança (IC) de 95% e valores de p . As análises foram realizadas no SPSS® versão 23.0 (IBM®, Chicago, Illinois). A significância estatística foi definida como um valor de $p < 0,05$.

REFERÊNCIAS

1. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 19–62.
2. Kirkman DL, Muth BJ, Stock JM, et al. Cardiopulmonary exercise testing reveals subclinical abnormalities in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1717–1724.
3. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1–S115.
4. Martin N, Smith AC, Dungey MR, et al. Exercise during hemodialysis does not affect the phenotype or prothrombotic nature of microparticles but alters their proinflammatory function. *Physiol Rep* 2018; 6: e13825.
5. Diego P, De Menezes Neves M, Castro R De, et al. Censo Brasileiro de

Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *J Bras Nefrol* 2020; 42: 191–200.

6. Yamagata K, Hoshino J, Sugiyama H, et al. Clinical practice guideline for renal rehabilitation: Systematic reviews and recommendations of exercise therapies in patients with kidney diseases. *Ren Replace Ther* 2019; 5: 1–19.

7. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, et al. Exercise training in CKD: Efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 583–591.

8. Assawasaksakul N, Sirichana W, Joo Sri W, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on daily physical activity, physical fitness, body composition, and clinical parameters in high-volume online hemodiafiltration patients: a pilot randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s11255-020-02677-7.

9. Dungey M, Hull KL, Smith AC, et al. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol*; 2013. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1155/2013/569831.

10. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer T, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1854–1861.

11. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, et al. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 719–724.

12. Palamidis AF, Gennimata SA, Karakontaki F, et al. Impact of hemodialysis on dyspnea and lung function in end stage kidney disease patients. *Biomed Res Int*; 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1155/2014/212751.

13. Souza Rezende P, Porcher Andrade F, Ferraro dos Santos Borba C, et al. Pulmonary function, muscle strength, and quality of life have differed between chronic kidney disease patients and healthy individuals. *Ther Apher Dial* 2021; 1744-9987.13714.

14. Campos I, Chan L, Zhang H, et al. Intradialytic Hypoxemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2016; 41: 177–187.

15. Ralph DD, Ott SM, Sherrard DJ, et al. Inert gas analysis of ventilation-perfusion matching during hemodialysis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1385–1391.

16. Sebert P, Bellet M, Girin E, et al. Ventilatory and occlusion pressure responses to hypercapnia in patients with chronic renal failure. *Respiration* 1984; 45:

191–196.

17. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, et al. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obes Metab* 2013; 15: 51–60.

18. Scapini KB, Bohlke M, Moraes OA, et al. Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *J Physiother* 2019; 65: 4–15.

19. Gollie JM, Harris-Love MO, Patel SS, et al. Chronic kidney disease: Considerations for monitoring skeletal muscle health and prescribing resistance exercise. *Clin Kidney J* 2018; 11: 822–831.

20. Anding K, Bär T, Trojniak-Hennig J, et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 2015; 5: e008709.

21. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, et al. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 61–81.

22. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 130–134.

23. Wiederkehr M, Toto R, Fenves AZ, et al. Hypertension and the Kidney. *Semin Nephrol* 2005; 25: 236–245.

24. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S30–S33.

25. Munusamy S, MacMillan-Crow LA. Mitochondrial superoxide plays a crucial role in the development of mitochondrial dysfunction during high glucose exposure in rat renal proximal tubular cells. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 1149–1157.

26. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and Molecular Mechanisms of Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Nephron Physiol* 2007; 106: p26–p31.

27. Eddy AA. Progression in Chronic Kidney Disease. 2005; 12: 353–365.

28. Putri AY, Thaha M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Med Indones* 2014; 46: 244–252.

29. Piccoli G, Cabiddu G, Breuer C, et al. Dialysis Reimbursement: What Impact Do Different Models Have on Clinical Choices? *J Clin Med* 2019; 8: 276.

30. Sesso R, Lugon JR. Global Dialysis Perspective: Brazil. *Kidney360* 2020;

1: 216–219.

31. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, et al. Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease Referred Late to Nephrologists: A Meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 1063–1070.

32. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: An international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2430–2434.

33. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, et al. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 285–296.

34. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216–1233.

35. Böhm J, Monteiro MB, Andrade FP, et al. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2017; 39: 172–180.

36. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, et al. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: Comparison of dialysis and nondialysis days. *J Ren Nutr* 2005; 15: 217–224.

37. Baria F, Kamimura MA, Avesani CM, et al. Activity-related energy expenditure of patients undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr* 2011; 21: 226–234.

38. Cho JH, Lee JY, Lee S, et al. Effect of intradialytic exercise on daily physical activity and sleep quality in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 745–754.

39. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil* 2009; 23: 53–63.

40. Lopes AA, Lantz B, Morgenstern H, et al. Associations of Self-Reported Physical Activity Types and Levels with Quality of Life, Depression Symptoms, and Mortality in Hemodialysis Patients: The DOPPS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1702–1712.

41. Martins P, Marques EA, Leal D V., et al. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol* 2021; 22: 227.

42. Matsuzawa R, Roshanravan B, Shimoda T, et al. Physical Activity Dose for Hemodialysis Patients: Where to Begin? Results from a Prospective Cohort Study. *J Ren Nutr* 2018; 28: 45–53.
43. Zamojska S, Szklarek M, Niewodniczy M, et al. Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1323–1327.
44. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2010–2016.
45. Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. *Eur Respir J* 1999; 14: 1304–1313.
46. Weisman IM, Weisman IM, Marciniuk D, et al. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
47. Mallié JP, Moskovtchenko JF, Quard S, et al. [Study of the criteria of evaluation of the exercise capacity of the chronic hemodialyzed subject]. *Pathol Biol (Paris)* 1975; 23: 609–14.
48. Barnea N, Drory Y, Iaina A, et al. Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Isr J Med Sci* 1980; 16: 17–21.
49. Lim K, McGregor G, Coggan AR, et al. Cardiovascular Functional Changes in Chronic Kidney Disease: Integrative Physiology, Pathophysiology and Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Front Physiol* 2020; 11: 1–14.
50. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1854–1861.
51. Jr PY, Carvalho RT De, Maria L. Ergoespirometria . Teste de Esforço Cardiopulmonar , Metodologia e Interpretação. 1998; 71: 719–724.
52. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 1–26.
53. Reboredo MM, Neder JA, Pinheiro B V., et al. Constant work-rate test to assess the effects of intradialytic aerobic training in mildly impaired patients with end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 2018–2024.

54. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.
55. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, et al. Espirometria. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 388–401.
56. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report An Official American Thoracic Society Technical Statement. 2017; 196: 1463–1472.
57. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70–e88.
58. Karacan O, Tural E, Colak T, et al. Pulmonary function in renal transplant recipients and end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis. *Transplant Proc* 2006; 38: 396–400.
59. Mukai H, Ming P, Lindholm B, et al. Restrictive lung disorder is common in patients with kidney failure and associates with protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease. *PLoS One* 2018; 13: e0195585.
60. Yuenyongchaiwat K, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, et al. Duration of hemodialysis associated with cardio-respiratory dysfunction and breathlessness: a multicenter study. *PeerJ*; 8. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.7717/peerj.10333.
61. Yılmaz S, Yildirim Y, Yılmaz Z, et al. Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2779–2784.
62. Sharma A, Sharma A, Gahlot S, et al. A study of pulmonary function in end-stage renal disease patients on hemodialysis: A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2017; 135: 568–572.
63. Tarasuik A, Heimer D, Bark H. Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1383–1388.
64. Fairshter RD, Vaziri ND, Mirahmadi MK. Lung pathology in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1982; 5: 97–100.
65. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese F V. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail* 2013; 35: 189–197.

66. Yuenyongchaiwat K, Namdang P, Vasinsarunkul P, et al. Effectiveness of inspiratory muscle training on respiratory fitness and breathlessness in chronic renal failure: A randomized control trial. *Physiother Res Int*; 26. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1002/pri.1879.
67. Fernandes A de O, Sens YA dos S, Xavier VB, et al. Functional and Respiratory Capacity of Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Cycle Ergometer Training during Hemodialysis Sessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Nephrol* 2019; 2019: 1–7.
68. Giglio J, Kamimura MA, Souza NC, et al. Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 46–53.
69. Desmeules S, Lévesque R, Jausset I, et al. Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1182–1189.
70. Thome T, Kumar RA, Burke SK, et al. Impaired muscle mitochondrial energetics is associated with uremic metabolite accumulation in chronic kidney disease. *JCI Insight*; 6. Epub ahead of print January 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.139826.
71. Stenvinkel P, Carrero JJ, Walden F Von, et al. Full Reviews Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. 2016; 1070–1077.
72. Gamboa JL, Roshanravan B, Towse T, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction is present in patients with ckd before initiation of maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 926–936.
73. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2016; 4: 1–12.
74. Takata T, Motoe A, Tanida K, et al. Feasibility of computed tomography-based assessment of skeletal muscle mass in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2021; 34: 465–471.
75. Sabatino A, Broers NJH, van der Sande FM, et al. Estimation of Muscle Mass in the Integrated Assessment of Patients on Hemodialysis. *Front Nutr* 2021; 8: 1–9.

76. Rosa CS da C, Nishimoto DY, Souza GD e., et al. Effect of continuous progressive resistance training during hemodialysis on body composition, physical function and quality of life in end-stage renal disease patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018; 32: 899–908.

77. Krase AA, Terzis G, Giannaki CD, et al. Seven months of aerobic intradialytic exercise training can prevent muscle loss in haemodialysis patients: an ultrasonography study. *Int Urol Nephrol*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1007/s11255-021-02931-6.

78. Gamboa JL, Deger SM, Perkins BW, et al. Effects of long-term intradialytic oral nutrition and exercise on muscle protein homeostasis and markers of mitochondrial content in patients on hemodialysis. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2020; 319: F885–F894.

79. Petreski T, Piko N, Ekart R, et al. Review on inflammation markers in chronic kidney disease. *Biomedicines* 2021; 9: 1–16.

80. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia - The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216–1233.

81. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 295–302.

82. Barreto D V., Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 550–556.

83. Marchant V, Tejera-Muñoz A, Marquez-Expósito L, et al. IL-17A as a Potential Therapeutic Target for Patients on Peritoneal Dialysis. *Biomolecules* 2020; 10: 1361.

84. Moraes C, Mara S, Antonio M. Resistance exercise : a strategy to attenuate inflammation and protein-energy wasting in hemodialysis patients ? Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s11255-014-0712-3.

85. Dong ZJ, Zhang HL, Yin LX. Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1415–1424.

86. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Article Inflammation and

Progression of CKD: The CRIC Study. 11. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.2215/CJN.13121215.

87. Cruz LG da, Zanetti HR, Andaki ACR, et al. Intradialytic aerobic training improves inflammatory markers in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Mot Rev Educ Física* 2018; 24: 1–5.

88. Liao MT, Liu WC, Lin FH, et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Med (United States)*; 95. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000004134.

89. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone* 2015; 80: 131–142.

90. Chen Z, Li B, Zhan R-Z, et al. Exercise mimetics and JAK inhibition attenuate IFN- γ -induced wasting in engineered human skeletal muscle. *Sci Adv* 2021; 7: eabd9502.

91. Law BMP, Wilkinson R, Wang X, et al. Interferon-g production by tubulointerstitial human CD56bright natural killer cells contributes to renal fibrosis and chronic kidney disease progression. *Kidney Int* 2017; 92: 79–88.

92. Tesch GH, Schwarting A, Kinoshita K, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes macrophage-mediated tubular injury , but not glomerular injury , in nephrotoxic serum nephritis. 1999; 103: 73–80.

93. Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Ren Physiol* 2008; 4: 697–701.

94. Watson EL, Viana JL, Wimbury D, et al. The effect of resistance exercise on inflammatory and myogenic markers in patients with chronic kidney disease. *Front Physiol*; 8. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00541.

95. Capusa C, Rus E. Does Dialysis Modality Influence the Oxidative Stress of Uremic Patients ? *Kidney Blood Press Res* 2012; 4: 220–225.

96. Montazerifar F, Hashemi M, Karajibani M, et al. Hemodialysis Alters Lipid Profiles, Total Antioxidant Capacity, and Vitamins A, E, and C Concentrations in Humans 1 1. 2010; 13: 1490–1493.

97. Sovatzidis A, Chatzinikolaou A, Fatouros IG, et al. Intradialytic cardiovascular exercise training alters redox status, reduces inflammation and

improves physical performance in patients with chronic kidney disease. *Antioxidants* 2020; 9: 1–15.

98. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.

99. Hsieh H, Liu C, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci* 2014; 21: 3.

100. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation* 2000; 102: 1351–1357.

101. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.

102. Vital TM, Stein AM, Coelho FG de M, et al. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59: 234–239.

103. Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Kobori H, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M SH. Klotho Ameliorates Medullary Fibrosis and Pressure Natriuresis in Hypertensive Rat Kidneys. *Hypertension* 2018; 72: 1151–1159.

104. Zou D, Wu W, He Y, et al. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19: 1–12.

105. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. Soluble Klotho and Incident Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1502–1511.

106. Neves RVP, Corrêa HL, Deus LA, et al. Dynamic not isometric training blunts osteo-renal disease and improves the sclerostin/FGF23/Klotho axis in maintenance hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *J Appl Physiol* 2021; 130: 508–516.

107. Ribeiro HS, Cunha VA, Baiao VM, et al. Intradialytic isometric handgrip exercise does not cause hemodynamic instability: A randomized, cross-over, pilot study. *Ther Apher Dial* 2021; 25: 282–289.

108. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, et al. Effects of Exercise Training during Hemodialysis. *Nephron* 1986; 43: 87–92.

109. Wilkinson TJ, Shur NF, Smith AC. “Exercise as medicine” in chronic

kidney disease. *Scand J Med Sci Sport* 2016; 26: 985–988.

110. Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL / min / 1 . 73 m 2). Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1093/ndt/gfw356.

111. Afsar B, Siriopol D, Aslan G, et al. The impact of exercise on physical function, cardiovascular outcomes and quality of life in chronic kidney disease patients: a systematic review. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 885–904.

112. Huang M, Lv A, Wang J, et al. The effect of intradialytic combined exercise on hemodialysis efficiency in end-stage renal disease patients: a randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2020; 52: 969–976.

113. Kirkman DL, Roberts LD, Kelm M, et al. Interaction between intradialytic exercise and hemodialysis adequacy. *Am J Nephrol* 2014; 38: 475–482.

114. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2121–2130.

115. Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, et al. Concurrent training: A meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *J Strength Cond Res* 2012; 26: 2293–2307.

116. Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: Molecular bases and the role of individual training variables. *Sport Med* 2014; 44: 743–762.

117. Cadore EL, Izquierdo M. New strategies for the concurrent strength-, power-, and endurance-training prescription in elderly individuals. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 623–624.

118. Andrade FP, Borba GC, Silva KC, et al. Intradialytic periodized exercise improves cardiopulmonary fitness and respiratory function: A randomized controlled trial. *Semin Dial* 2021; 1–9.

119. Rhee SY, Song JK, Hong SC, et al. Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 588–598.

120. Cadore EL, Izquierdo M, Alberton CL, et al. Strength prior to endurance intra-session exercise sequence optimizes neuromuscular and cardiovascular gains in elderly men. *Exp Gerontol* 2012; 47: 164–169.

121. Bennett PN, Fraser S, Barnard R, et al. Effects of an intradialytic

resistance training programme on physical function: A prospective stepped-wedge randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1302–1309.

122. Correa CS, Laroche DP, Cadore EL, et al. 3 Different Types of Strength Training in Older Women. *Int J Sports Med* 2012; 33: 962–969.

123. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.

124. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70–e88.

125. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian J Med Biol Res* 1999; 32: 719–727.

126. Bonnevie T, Allingham M, Prieur G, et al. The six-minute stepper test is related to muscle strength but cannot substitute for the one repetition maximum to prescribe strength training in patients with COPD. *Int J COPD* 2019; 14: 767–774.

127. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5: 62–71.

128. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

129. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012; 141: 2–18.

6. ARTIGOS CIENTÍFICOS

6.1. ARTIGO 1

EFFECTS OF INTRADIALYTIC EXERCISE ON CARDIOPULMONARY CAPACITY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Efeitos do exercício intradialítico na capacidade cardiopulmonar na doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

Publicação (APÊNDICE D): Andrade FP, Rezende PS, Ferreira TS, Borba GC, Müller AM, Rovedder PME. Effects of intradialytic exercise on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep. 2019 Dec 5;9(1):18470. doi: 10.1038/s41598-019-54953-x.

Authors: Francini Porcher Andrade¹ Patrícia de Souza Rezende²; Tatiane de Souza Ferreira¹; Gabrielle Costa Borba¹, Alice Mânica Müller¹; Paula Maria Eidt Rovedder^{1,2,3}

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, postcode 90040-060, Brazil.

² Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, postcode 90040-060, Brazil.

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, postcode 90035-903, Brazil.

Corresponding authors:

Francini Porcher Andrade (fran_porcher@hotmail.com) and Paula Maria Eidt Rovedder (larove_@hotmail.com).

RESUMO

Indivíduos com doença renal crônica (DRC) apresentam menor capacidade funcional e cardiorrespiratória do que indivíduos saudáveis e essas deficiências

resultam em sedentarismo. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos de diferentes protocolos de exercícios intradialíticos periféricos na capacidade cardiopulmonar em indivíduos em hemodiálise (HD). O desfecho primário foi o pico do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) e os desfechos secundários foram a duração do exercício e ventilação no teste de esforço cardiopulmonar (TECP). A qualidade da evidência foi avaliada usando as diretrizes GRADE. Sete estudos com um total de 124 participantes preencheram os critérios de inclusão. Comparado ao grupo controle/cuidados habituais (GC), o grupo de exercício intradialítico (GEI) melhorou o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (MD 4,06 [IC 0,81; 7,31]). Em uma análise separada de acordo com a modalidade de exercício, o exercício aeróbio e o treinamento de força tiveram um desempenho melhor do que o exercício aeróbio isolado (MD 5,28 [IC 3,90; 6,66]). No GEI, tanto os valores de tolerância ao exercício (MD 3,10 [IC 1,70; 4,51]) quanto os valores de ventilação no TECP foram melhores do que no GC (MD 13,10 [IC 7,12; 19,09]). Assim, protocolos de exercícios intradialíticos podem melhorar a função cardiopulmonar, a tolerância ao exercício e a eficiência ventilatória de indivíduos em HD.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Renal Crônica; Hemodiálise, Teste de Esforço Cardiopulmonar; Exercício intradialítico.

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease show poorer functional and cardiorespiratory capacity than healthy individuals, and these impairments result in sedentarism. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the effects of different intradialytic exercise protocols on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease patients. The primary outcome was peak oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) and the secondary outcomes were exercise duration and ventilation in the cardiopulmonary test. The quality of the evidence was evaluated using the GRADE guidelines. Seven studies with a total of 124 participants met the inclusion criteria. Compared to the non-exercise group, the exercise group improved in mean $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (MD 4.06 [IC 0.81; 7.31]). In a separate analysis according to exercise modality, aerobic exercise plus strength training

performed better than aerobic exercise alone (MD 5.28 [IC 3.90; 6.66]). In the exercise group, both exercise tolerance values (MD 3.10 [IC 1.70; 4.51]) and ventilation values in the cardiopulmonary test were better than those of the control group (MD 13.10 [IC 7.12; 19.09]). Thus, intradialytic exercise protocols can improve cardiopulmonary function, exercise tolerance and ventilatory efficiency in chronic kidney disease patients.

KEYWORDS: Chronic Kidney Disease; Hemodialysis, Cardiopulmonary Exercise Test; Intradialytic Exercise.

INTRODUCTION

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a slow, progressive and irreversible loss of renal function, causing metabolic and hydroelectrolytic imbalances. The prevalence of CKD has been increasing in recent years and, in most cases, its diagnosis is late, when renal replacement therapy is necessary through peritoneal dialysis, hemodialysis or renal transplantation¹.

CKD patients who undergo hemodialysis have poorer functional capacity, which is related to deconditioning and low tolerance for physical activity². Sedentary behavior is either the cause or consequence of disease progression, and poor functional capacity is associated with increased mortality³.

Multiple systems, including cardiovascular and respiratory function, are impaired in CKD patients on dialysis, which is induced by complications such as accumulated uremic toxins and other impurities, volume overload from fluid retention, anemia from lack of erythropoietin production and hyperparathyroidism. This is due to both hemodialysis treatment (e.g., immobility and post-dialysis fatigue) and the disease itself (uremic neuro and myopathy, anemia, cardiovascular abnormalities and electrolyte imbalance)^{4, 5, 6}.

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in CKD, with nearly double the incidence of the general population⁷. Moreover, CKD patients with cardiovascular comorbidities have shown progressive worsening in functional capacity (8). Respiratory complications are also common, such as interstitial pulmonary edema and restrictive spirometric patterns⁵.

The cardiopulmonary exercise test (CPET) can be used to objectively determine functional capacity, which involves the pulmonary and cardiovascular systems. The peak oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) value obtained in the CPET defines a person's functional aerobic capacity and has become the gold standard for cardiopulmonary fitness (9). Studies show that $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ values greater than 17.5 ml/min/Kg are predictors of survival in CKD patients, indicating that it is essential to evaluate both functional capacity and its evolution with the CPET in these patients¹⁰.

The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) on the effects of different intradialytic exercise protocols on cardiopulmonary capacity in CKD patients. Our meta-analysis expands the results by assessing the patients' cardiopulmonary function, which often is ignored in this population.

METHODS

This systematic review and meta-analysis of RCTs is registered with the International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (number CRD42019119212) and followed the PRISMA Statement and the Cochrane Collaboration recommendations¹¹.

Eligibility Criteria

The review included RCTs that involved chronic renal failure patients who underwent intradialytic exercise protocols, evaluated $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (mLkg/min or liters) through cardiopulmonary testing, and featured a control group.

The exclusion criteria were pediatric populations, modified drug regimens, or not using a maximal exercise test to obtain $\dot{V}O_{2\text{peak}}$.

The primary outcome measure was $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ in mL/kg/min; the secondary outcome measures were exercise duration and ventilation in the cardiopulmonary test.

Search Strategy

The studies were found through a systematic search of MEDLINE (accessed through PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and EMBASE, in addition to a manual search of the references in published studies on the subject. No publication date or language restrictions were set. The PubMed search

included clinical trials, controlled clinical trials and randomized controlled trials, the Cochrane search included trials, and the EMBASE search included randomized controlled trials. Studies were eligible if they were published from the beginning of the databases until September 2018 and involved the following descriptors or synonyms: "Renal Insufficiency Chronic", "Exercises", "Physical Activity", "Cardiopulmonary Exercise Tests". The search strategy is shown in the Supplementary Information.

Study Selection and data extraction

The titles and abstracts of all articles identified in the search strategy were independently evaluated by two investigators (F.P.A and T.S.F.), strictly adhering to the inclusion and exclusion criteria. For articles that did not provide enough information in the titles and abstracts, a full-text assessment was performed by the same investigators. Disagreements over inclusion were resolved by consensus among the investigators and an independent third reviewer (A.M.M).

Two investigators (F.P.A. and T.S.F.) performed the data extraction independently using standardized forms. The primary extracted endpoint was peak $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min and liters) and the secondary outcomes were cardiopulmonary test duration and peak ventilation in the cardiopulmonary test. The structured data collection form included the following study characteristics: country in which the study was conducted, date of enrolment, study design, study setting, and patient population features. The extracted numerical data included: number of patients in each study, number of patients in each group, $\dot{V}O_2$ delta value (mL/kg/min and liters), cardiopulmonary test duration delta value, delta value of peak ventilation in the cardiopulmonary test, and the exercise modality, frequency and duration.

Risk of Bias Assessment

The studies' methodological quality was evaluated independently and descriptively by the same two reviewers based on Cochrane Collaboration recommendations (11). The following items were evaluated: random sequence generation, allocation concealment, patient blinding, blinding of therapists and outcome assessors, intention-to-treat analysis, and description of losses and exclusions. If any of these items were not clearly described, they were considered not informed. Intention-to-treat analysis was defined as confirmation in the study

assessment that the number of randomized participants and the number of analyzed participants were identical. Quality assessment was performed independently by two reviewers (F.P.A and T.S.F). The dates are shown in Table 1 - Supplementary Information.

Summary of evidence: GRADE criteria

The quality of the evidence was evaluated according to Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. For each specific outcome, the quality of evidence was based on five factors: (1) risk of bias; (2) inconsistency; (3) indirectness; (4) imprecision; and (5) publication bias. The GRADE approach resulted in four levels of quality of evidence: high, moderate, low and very low, and was performed at <https://gdt.gradeapro.org/app/>. The data are shown in Table 2 - Supplementary Information.

Data Analysis

Binary outcomes for each trial were expressed as odds ratios and 95% confidence intervals. The data from all trials were pooled as appropriate using a fixed effect model and a random effects model. Meta-analysis was performed for all outcomes in R version 3.5.0. When the standard deviation of the mean was not available, the standard error of the mean was used for the meta-analysis. The studies compared exercise training groups and control groups that did not exercise. The inconsistency test (I^2) was used to assess heterogeneity among the studies; values $\geq 50\%$ indicated high heterogeneity.

RESULTS

Study selection

Figure 1 presents a flowchart of the included studies. A total of 126 studies were initially selected through the PubMed, EMBASE, and Cochrane database searches and the manual search. After removing fifteen duplicate publications, 111 studies remained, of which 39 were excluded after assessing the title and 58 after assessing the abstract. Fifteen studies remained for full text review, of which seven were included and meta-analyzed.

Seven studies were included in the meta-analysis. Figure 1 shows the study selection flowchart.

To define the intensity of the exercise protocol, the majority of the studies used the Borg Scale, which is the most appropriate instrument for CKD patients. Only two studies used the cardiopulmonary exercise test to determine the training intensity, which should be considered unreliable for this population due to the fact that beta-blocker drugs, which are widely used by these patients, interfere in the maximum heart rate. These authors did not explain how they obtained a workload of 55%-60% peak power^{12, 13}.

All studies began the exercise protocol within two hours of hemodialysis to avoid cardiovascular instability.

The seven studies, published between 2008 and 2015, involved 243 patients from Brazil, France and Greece: 125 in the exercise group and 118 in the control group. The studies included a majority of males: 79 men in the exercise group and 74 in the control group, compared to 46 women in the exercise group and 44 in the control group. Table 1 shows the details of the included studies and their samples.

All analyses were performed using the delta values. The heterogeneity of the $\dot{V}O_{2peak}$ delta values (mL/kg/min) was significant ($I^2=88\%$, $r^2=16.2243$, $p<0.01$). However, despite the high heterogeneity, there were significant differences between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 2.27 [IC 1.24; 3.31]) and in the random effects model (MD 4.06 [IC 0.81; 7.31]), demonstrating that exercise during hemodialysis can benefit physical functioning (Figure 2).

Separate analysis according to exercise modality was also performed (aerobic exercise only or aerobic exercise plus strength training). There was a significant difference in $\dot{V}O_{2peak}$ mL/kg/min value for aerobic exercise only in the fixed effect model (MD -1.64 [IC -3.21; -0.07]), with high and significant heterogeneity ($I^2=87\%$, $r^2=30.42$, $p<0.01$) (Figure 3).

Benefits to cardiopulmonary capacity were also found in studies that combined aerobic exercise and strength training, and these results were significant in both models (fixed and random effects), with similar values in fixed effect and random effects models (MD 5.28 [IC 3.90; 6.66]). The heterogeneity was not significant ($I^2=0\%$, $r^2=0$, $p=0.96$) (Figure 4).

There was a significant difference in cardiopulmonary test duration (in minutes) between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 2.74 [IC 1.90; 3.57]) and the random effects model (MD 3.10 [IC 1.70; 4.51]), with non-significant heterogeneity ($I^2=56%$, $r^2=1.0958$, $p=0.08$). These results demonstrate that an exercise protocol during hemodialysis leads to greater exercise tolerance (Figure 5).

There was a significant difference in ventilation (in liters) during the cardiopulmonary test between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 13.54 [IC 9.26; 17.82]) and the random effects model (MD 13.10 [IC 7.12; 19.09]), with non-significant heterogeneity ($I^2=42%$, $r^2=15.2481$, $p=0.16$). This result highlights the importance of intradialytic exercise for pulmonary ventilation (Figure 6).

Based on the GRADE criteria, the quality of the included studies ranged from very low to low. Of the included studies, 100% presented adequate sequence generation, 14% reported allocation concealment, 14% reported blinded assessment of outcomes and 100% described losses to follow-up and exclusions. The quality and the risk of bias assessments are provided in the Supplementary Information.

DISCUSSION

This systematic review with meta-analysis of RCTs indicates that interventions combining intradialytic aerobic exercise and strength training effectively increase cardiopulmonary capacity and exercise tolerance. There were also significant results for ventilation during CPET (in liters), demonstrating that exercise during hemodialysis can benefit the physical functioning of these patients.

The effects of intradialytic exercise were studied because this modality has better adherence among CKD patients than protocols performed outside hemodialysis centers¹⁴. Our meta-analysis demonstrates the benefits of intradialytic exercise and expands its results with a more thorough analysis of cardiopulmonary function in CKD patients^{15, 16, 17}.

$\dot{V}O_{2peak}$ is the main evaluation parameter of cardiopulmonary function. It is considered the gold standard for evaluating cardiopulmonary fitness and directly assesses aerobic capacity. Using submaximal exercise protocols to assess cardiopulmonary function is unreliable, since they are limited by physiological mechanisms and methodological inaccuracies. The main determinants of $\dot{V}O_{2peak}$ are

genetic factors, age, sex, body composition and greater activation of the neuromuscular mechanism, which can be improved through physical training⁹. Moreover, $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ is inversely linked with cardiovascular risk and all-cause mortality¹⁸.

The results of this review showed that intradialytic exercise three times a week for at least three months led to a significant increase in $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, despite the high and significant heterogeneity of the included studies.

The low cardiopulmonary capacity of hemodialysis patients has a number of causes, including anemia, muscular atrophy, cardiac dysfunction due to hypervolemia, metabolic disorders, reduced cardiac response to exercise and physical deconditioning¹⁹.

The effects of exercise on aerobic capacity in end-stage renal disease are related to important cardiovascular outcomes, as well as to improved cardiac performance and output. Thus, the maximal cardiopulmonary stress test could be a useful approach for risk stratification in CKD patients, providing prognostic information and predicting survival^{10, 18}.

In the stratified analysis according to training modality, intradialytic aerobic exercise alone did not significantly alter $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ values in the random effects model. This corroborates the results of Groussard et al. (2015), whose aerobic exercise group showed improvement only in the submaximal exercise test¹². This finding shows that aerobic exercise alone may only benefit activities of daily living in these patients and not cardiopulmonary fitness.

However, Sheng et al. (2014) found contrary results, i.e. that aerobic exercise alone can improve $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ¹⁵. Their review included studies by Van Vilsteren et al. (2005), Painter et al. (2002) and Koufaki et al. (2002), which were excluded from this meta-analysis due to methodological biases, such as obtaining $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ with a submaximal test²⁰ and altered drug regimens²¹, as well as for allocating patients who underwent peritoneal dialysis and hemodialysis in the same group²². Moreover, in Vilsteren et al. (2005) only aerobic training occurred during dialysis; strength training was performed during the pre-hemodialysis period²⁰.

The meta-analysis of studies that combined intradialytic aerobic exercise and strength training revealed more relevant and favorable results regarding $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ improvement. The results were significant in both models (fixed and random effects). Gomes Neto et al. (2018), whose meta-analysis also included a stratified analysis

according to training modality in a random effects model, found similar results to the present study, although they also included studies by Painter et al. (2002) and Van Vilsteren et al. (2005)^{17, 20, 21}.

Strength training helps improve the oxidative capacity of muscle due to increased oxygen use, which contributes to less muscle fatigue and, consequently, greater exercise tolerance^{9, 10, 23}. Moreover, any exercise modality can improve nutrition and blood flow to the muscles, as well as increase circulation from small vessels to more central vessels, contributing to a greater clearance of blood metabolites during hemodialysis²⁴.

Our findings demonstrated that a combination of aerobic exercise and strength training can increase exercise tolerance time, since the meta-analysis included four studies that evaluated the duration of cardiopulmonary exercise testing and found significant results. The studies that used aerobic training alone prevented a similar analysis due to lack of data. However, Reboredo et al. (2011), who used aerobic training alone, found a significant increase in constant work-rate test time, which is considered as important as increased $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ itself⁶.

Groussard et al. (2015) reported that greater increases in $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ are related to training duration, and more significant changes were found in studies with exercise protocols of at least six months¹². The training duration of most studies included in the present meta-analysis was longer than six months, which corroborates this statement.

The positive effects of intradialytic exercise on $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ were verified through the pulmonary ventilation values obtained during the maximum cardiopulmonary stress test. These results demonstrated the reduced ventilatory work of hemodialysis patients who exercised²⁵.

Pulmonary ventilation increases linearly with $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ and reflects the demand, in liters per minute, of the volume of air forced in and out of the lungs during the maximal cardiopulmonary stress test. Ventilatory demand is influenced by an individual's degree of physical deconditioning⁹.

Intradialytic exercise protocols are prescribed to improve the physical fitness of hemodialysis patients. Increased pulmonary ventilation is associated with cardiac performance, which influences the strength of the muscles involved in this mechanism, improving the respiratory system's efficiency and, consequently, contributing to improved cardiopulmonary fitness²⁵.

As a study limitation, we point out the low or very low quality of evidence of the included RCTs according to the GRADE evaluation.

CONCLUSIONS

We can conclude that intradialytic exercise protocols can improve cardiopulmonary function, exercise tolerance and ventilatory efficiency in CKD patients, although a combination of aerobic and resistance training offers greater benefits.

REFERENCES

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005
2. Roxo, R. S., et al. Impact of neuromuscular electrical stimulation on functional capacity of patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J. J Bras Nefrol.* 2016 Jul-Sep;38(3):344-350. doi: 10.5935/0101-2800.20160052.
3. Howden, E. J. et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular burden in chronic kidney disease. *J Sci Med Sport.* 2015 Jul;18(4):492-7. doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.005.
4. El-Deen, H. A. B., Alanazi, F. S., Ahmed, K. T - Effects of inspiratory muscle training on pulmonary functions and strength training in sedentary hemodialysis patients. *J Phys Ther Sci.* 2018 Mar;30(3):424-427. doi: 10.1589/jpts.30.424.
5. Kovelis, D., et al. Pulmonary function and respiratory strength training in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Bras Pneumol.* 2008 Nov;34(11):907-12.
6. Reboredo, M. M., Neder, J. A., Pinheiro, B. V., Henrique, D. M., Faria, R. S., Paula, R. B. Constant work-rate test to assess the effects of intradialytic aerobic training in mildly impaired patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Dec;92(12):2018-24. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.190.
7. Rossi, A. P., Burris, D. D., Lucas, F. L., Crocker, G. A., Wasserman, J. C. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized,

controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec 5;9(12):2052-8. doi: 10.2215/CJN.11791113.

8. Krishnasamy, R., et al. Association between left ventricular global longitudinal strain, health-related quality of life and functional capacity in chronic kidney disease patients with preserved ejection fraction. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Feb;21(2):108-15. doi: 10.1111/nep.12557.

9. *American Thoracic Society; American College of Chest Physicians*. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211-77.

10. Sietsema, K. E., Amato, A., Adler, S. G., Brass, E. P. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):719-24.

11. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.

12. Groussard, C. et al. Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015 Jun;40(6):550-6. doi: 10.1139/apnm-2014-0357.

13. Konstantinidou, E., Koukouvou, G., Kouidi, E., Deligiannis, A., Tourkantonis, A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med*. 2002 Jan;34(1):40-5.

14. Bohm, C., Stewart, K., Onyskie-Marcus, J., Esliger, D., Kriellaars, D., Rigatto, C. Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic outpatient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Oct;29(10):1947-55. doi: 10.1093/ndt/gfu248.

15. Sheng, K., Zhang, P., Chen, L., Cheng, J., Wu, C. Chen, J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;40(5):478-90. doi: 10.1159/000368722.

16. Chung, Y. C., Yeh, M. L., Liu, Y. M. Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2017 Jul;26(13-14):1801-1813. doi: 10.1111/jocn.13514.

17. Gomes Neto, M., de Lacerda, F. F. R., Lopes, A. A., Martinez, B. P., Saquetto, M. B. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018 Sep;32(9):1189-1202. doi: 10.1177/0269215518760380.
18. Loe, H., Nes, B. M., Wisløff, U. Predicting VO₂peak from Submaximal- and Peak Exercise Models: The HUNT 3 Fitness Study, Norway. *PLoS One.* 2016 Jan 21;11(1):e0144873. doi: 10.1371/journal.pone.0144873.
19. Kouidi, E. J., Grekas, D. M., Deligiannis, A. P. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Sep;54(3):511-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.009.
20. Van Vilsteren, M. C., de Greef, M. H., Huisman, R. M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):141-6.
21. Painter, P. et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):257-65.
22. 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.* 2002 Mar;22(2):115-24.
23. Jones, A. M., Grassi, B., Christensen, P. M., Krstrup, P., Bangsbo, J. Poole, DC. Slow component of VO₂ kinetics: mechanistic bases and practical applications. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Nov;43(11):2046-62. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821fcfc1.
24. Böhm, J., Monteiro, M. B., Andrade, F. P., Veronese, F. V., Thomé, F. S. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2017 Apr-Jun;39(2):172-180. doi: 10.5935/0101-2800.20170022.
25. Pomidori, L. et al. Respiratory muscle impairment in dialysis patients: can minimal dose of exercise limit the damage? A Preliminary study in a sample of patients enrolled in the EXCITE trial. *J Nephrol.* 2016 Dec;29(6):863-869.

6.1.1. Figuras e tabelas – Artigo 1

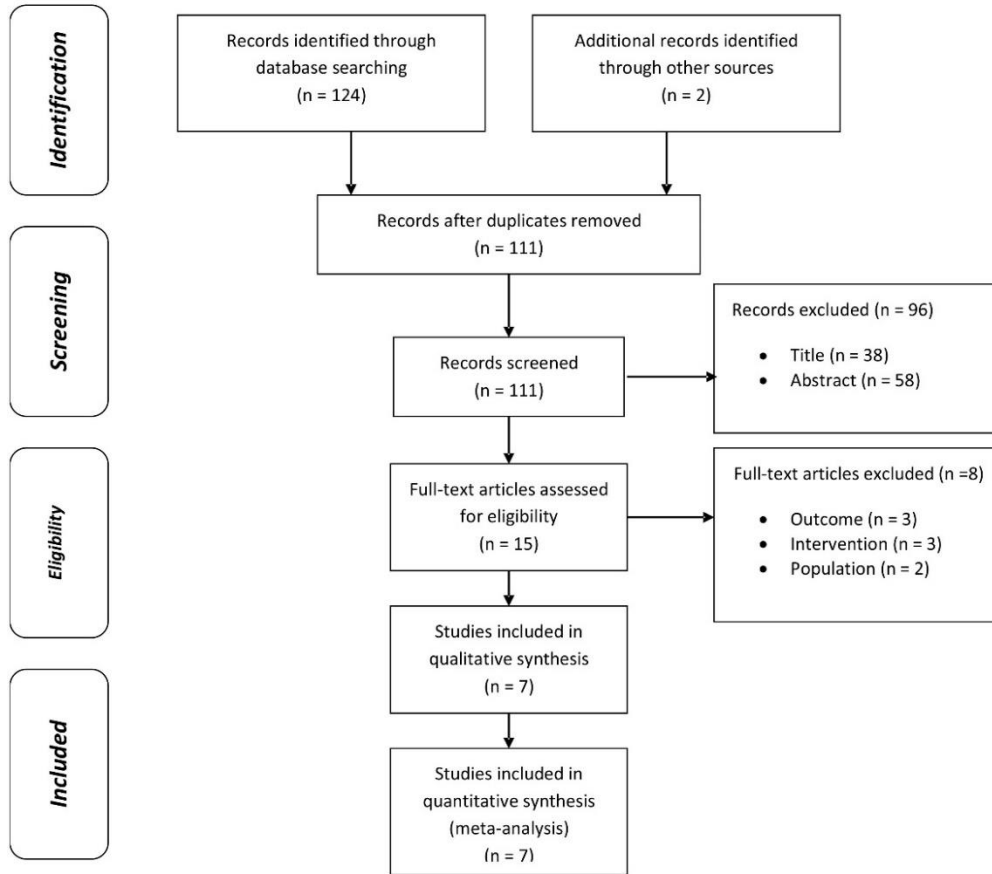


Figure 1. Study selection flowchart.

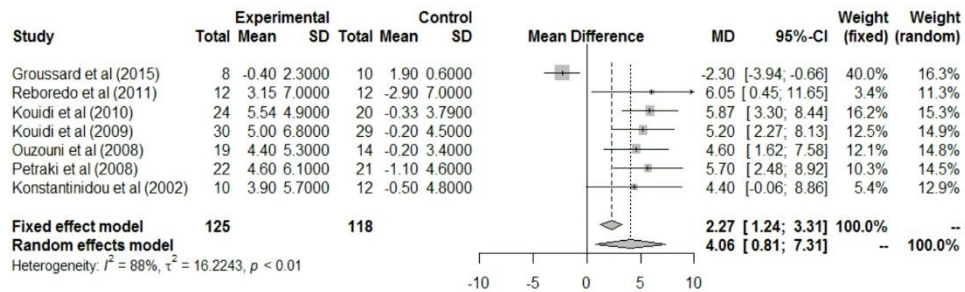


Figure 2. Difference in $\dot{V}O_{2peak}$ mL/kg/min between pre- and post-intervention.

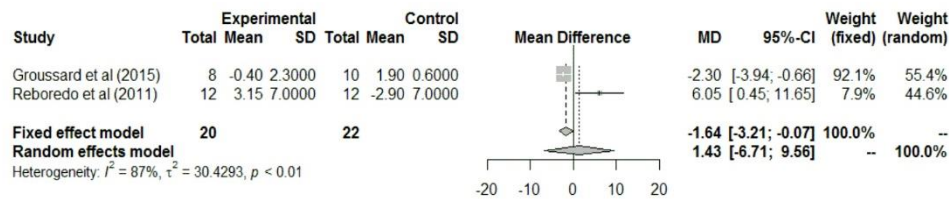


Figure 3. Difference in $\dot{V}O_{2peak}$ mL/kg/min between intervention and control groups in patients who performed aerobic exercise alone.

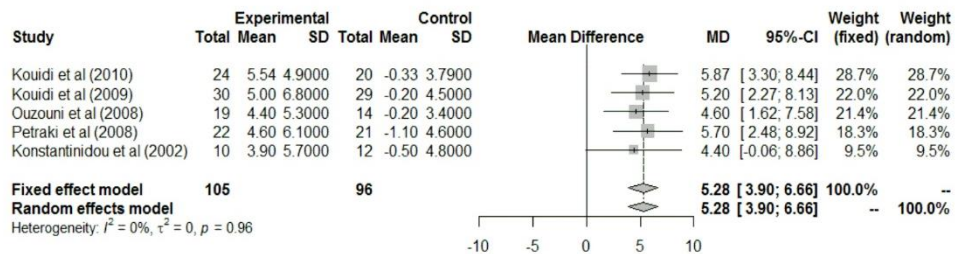


Figure 4. Difference in $\dot{V}O_{2peak}$ mL/kg/min between intervention and control groups in patients who performed aerobic exercise and strength training.

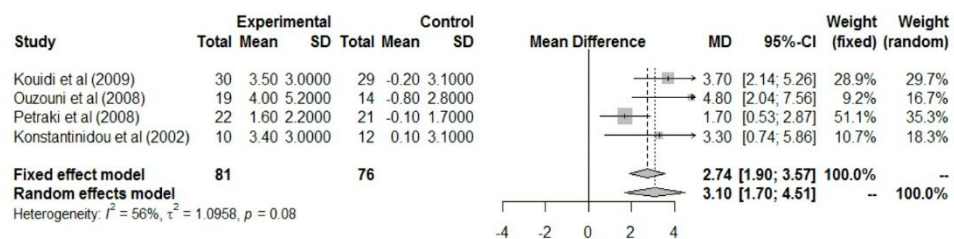


Figure 5. Difference in cardiopulmonary test duration (in minutes) between intervention and control groups.

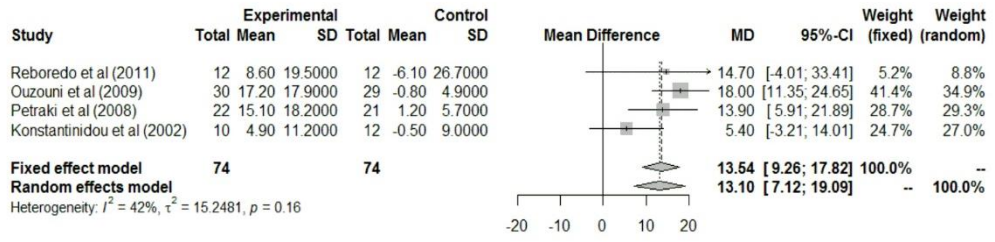


Figure 6. Difference in ventilation between pre- and post-intervention or between intervention and control groups.

Table 1. Detailed characteristics of the included studies.

Author	Country	Follow-up	Group	N	Exercise modality	Frequency	Intensity	Exercise time	Time on dialysis	Age	Sex (male)
Groussard et al. (2015)	France	3 months	E	8	Intradialytic cycle training	3 times/week for 3 months	55%–60% of peak power output	30 min	36.6 ± 8.2*	68.4 ± 3.7	5
			C	10	Regular dialysis treatment				41.2 ± 8.1*	66.5 ± 4.6	7
Reboredo et al. (2011)	Brazil	12 weeks	E	12	Intradialytic cycle training	3 times/week for 12 weeks	Modified Borg scale (between 4 - 6)	35 min	3.3 ± 3.4#	50.7 ± 10.7	5
			C	12	Regular dialysis treatment				4.8 ± 4.4	42.2 ± 13	5
Kouidi et al. (2010)	Greece	1 Year	E	24	Cycling training and strength training	3 times/week for 1 year	Borg scale (between 11 - 13)	60 - 90 min	6.1 ± 4.6#	46.3 ± 11.2	14
			C	20	Regular dialysis treatment				6.3 ± 4.9#	45.8 ± 10.9	12
Kouidi et al. (2009)	Greece	10 months	E	30	Cycling training and strength training	3 times/week for 10 months	Borg scale (between 11 - 13)	60 - 90 min	6.3 ± 3.7#	54.6 ± 8.9	18
			C	29	Regular dialysis treatment				6.2 ± 3.9#	53.2 ± 6.1	16
Ouzouni et al. (2008)	Greece	10 months	E	19	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 10 months	Borg scale (between 13 - 14)	60 - 90 min	7.7 ± 7.0#	47.4 ± 15.7	14
			C	14	Regular dialysis treatment				8.6 ± 6.0#	50.5 ± 11.7	13
Petraki et al. (2008)	Greece	7 months	E	22	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 10 months	13 at Borg scale	90 min	76.32 ± 7.0*	50.05 ± 3.2	15
			C	21	Regular dialysis treatment				10.5 ± 15.1*	50.52 ± 14.4	17
Konstantinidou et al. (2002)	Greece	6 months	E	10	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 6 months	Approximately 70% of HRmax	60 min	77 ± 66*	48.3 ± 12.1	8
			C	12	Regular dialysis treatment				79 ± 86*	50.2 ± 7.9	4

Legend: E: experimental group; C: control group, * time on dialysis in month; # time on dialysis in year

6.1.2. Informações suplementares – Artigo 1

SEARCH STRATEGY

For this study, terms sensitive for search ECR were used. The search strategies used in each database are described below.

RESEARCH STRATEGY USED IN PUBMED**Frame S1 - Research strategy used in PubMed**

#1	Renal Insufficiency, Chronic” OR “chronic Renal Insufficiencies” OR “Renal Insufficiencies, Chronic” OR “Chronic Renal Insufficiency” OR “Kidney Insufficiency, Chronic” OR “Chronic Kidney Insufficiency” OR “Chronic Kidney Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Chronic Kidney Diseases” OR “Chronic Kidney Disease” OR “Disease, Chronic Kidney” OR “Diseases, Chronic Kidney” OR “Kidney Disease, Chronic” OR “Kidney Diseases, Chronic” OR “Chronic Renal Diseases” OR “Chronic Renal Disease” OR “Disease, Chronic Renal” OR “Diseases, Chronic Renal” OR “Renal Disease, Chronic” OR “Renal Diseases, Chronic”
#2	“Exercises” OR “Physical Activity” OR “Activities, Physical” OR “Activity Physical” OR “Physical Activities” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises, Physical” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Exercise, Acute” OR “Exercises, Acute” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercises, Isometric” OR “Isometric Exercises” OR “Isometric Exercise” OR “Exercise, Aerobic” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Training, Exercise” OR “Trainings, Exercise”
#3	“Exercise Tests” OR “Test, Exercise” OR “Tests, Exercise” OR “Cardiopulmonary Exercise Tests” OR “Arm Ergometry Test” OR “Arm Ergometry Tests” OR “Ergometry Test, Arm” OR “Ergometry Tests, Arm” OR “Test, Arm Ergometry” OR “Tests, Arm Ergometry” OR “Bicycle Ergometry Test” OR “Bicycle Ergometry Tests” OR “Ergometry Test, Bicycle” OR “Ergometry Tests, Bicycle” OR “Test, Bicycle Ergometry” OR “Tests, Bicycle Ergometry” OR “Fitness Testing” OR

	<p> "Fitness Testings" OR "Testing, Fitness" OR "Testings, Fitness" OR "Step Test" OR "Step Tests" OR "Test, Step" OR "Tests, Step" OR "Stress Test" OR "Stress Tests" OR "Test, Stress" OR "Tests, Stress" OR "Treadmill Test" OR "Test, Treadmill" OR "Tests, Treadmill" OR "Treadmill Tests" OR "Physical Fitness Testing" OR "Fitness Testing, Physical" OR "Fitness Testings, Physical" OR "Physical Fitness Testings" OR "Testing, Physical Fitness" OR "Testings, Physical Fitness" OR "Cardiopulmonary Exercise Test" OR "Cardiopulmonary Exercise Tests" OR "Exercise Test, Cardiopulmonary" OR "Exercise Tests, Cardiopulmonary" OR "Test, Cardiopulmonary Exercise" OR "Tests, Cardiopulmonary Exercise" </p>
#4	#1 AND #2 AND #3

RESEARCH STRATEGY USED IN COCHRANE

"Renal Insufficiency, Chronic" AND "Exercise" AND "Exercise Test"

RESEARCH STRATEGY USED IN EMBASE

Chronic kidney failure AND Exercise AND Exercise test [randomized controlled trial]

Table S1. Risk of bias included studies

	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding of patients	Blinding of investigators	Blinding of outcome assessors	Description of losses and exclusions
Groussard et al, 2015	Yes	Unclear	No	No	No	Yes
Reboredo et al., 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
Kouidi et al., 2010	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
Kouidi et al., 2009	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Ouzouni et al., 2009	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
Petraki et al., 2008	Yes	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes
Konstantinidou et al., 2002	Yes	Unclear	No	Unclear	Unclear	Yes

Table S2. GRADE

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exercise	control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
$\dot{V}O_2$ peak mL/Kg/min												
7 ^{a,b}	randomised trials	not serious	very serious	not serious	very serious	none	125	118	MD 4.06 ml/Kg/L higher (0.81 higher to 7.31 higher)		⊕○○○ VERY LOW	
Duration at the cardiopulmonary test												
4	randomised trials	not serious	serious	not serious	serious	none	81	76	MD 3.1 min higher (1.7 higher to 4.51 higher)		⊕⊕○○ LOW	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exercise	control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pulmonary Ventilation												
4	randomised trials	not serious	serious	not serious	very serious	none	148	148	MD 13.1 liters higher (7.12 higher to 19.09 higher)		⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

6.2. ARTIGO 2

**INTRADIALYTIC PERIODIZED EXERCISE IMPROVES
CARDIOPULMONARY FITNESS AND RESPIRATORY FUNCTION: A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

O exercício progressivo intradialítico melhora a aptidão cardiopulmonar e a função respiratória: um ensaio clínico controlado e randomizado

Publicação (APÊNDICE E): Andrade FP, Borba GC, da Silva KC, Ferreira TS, de Oliveira SG, Antunes VVH, Veronese FV, Rovedder PME. Intradialytic periodized exercise improves cardiopulmonary fitness and respiratory function: A randomized controlled trial. *Semin Dial.* 2021 Sep 18. doi: 10.1111/sdi.13020.

Authors: Francini Porcher Andrade, PT¹, Gabrielle Costa Borba, MSc¹, Kacylen Costa da Silva, PT¹, Tatiane de Souza Ferreira, PT¹, Samantha Gonçalves de Oliveira, MD³, Verônica Verleine Hörbe Antunes, MD³, Francisco Veríssimo Veronese, PhD, MD³, Paula Maria Eidt Rovedder, PhD, PT^{1,2}

¹ Ciências Pneumológicas Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil.

² Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil.

³ Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil.

Corresponding author:

Francini Porcher Andrade, PT

Ciências Pneumológicas Post-Graduation Program, UFRGS.

Ramiro Barcelos Avenue, 2400.

Porto Alegre, RS, 90040-060, Brazil.

Email: fran_porcher@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica (DRC) é um fator que predispõe ao gradual descondição físico desde seus estágios iniciais, levando ao comprometimento da aptidão cardiopulmonar e do sistema musculoesquelético. Avaliamos os efeitos do treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo durante 12 semanas sobre a aptidão cardiopulmonar e a função respiratória em indivíduos em hemodiálise (HD). **MÉTODOS:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado com indivíduos em HD, alocados em 2 grupos: grupo de exercícios intradialíticos (GEI) e grupo controle/cuidados habituais (GC). GEI realizou um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas. O GC manteve a rotina de HD. **RESULTADOS:** Trinta e nove indivíduos em HD foram analisados (GEI=20; GC=19). O GEI em comparação com o GC mostrou melhorias no pico do consumo de oxigênio ($\Delta 3,1 [0,4-5,5]$ vs. $-0,2 [-2,0-1,5]$ ml/kg/min; $p=0,003$), no volume expiratório forçado no primeiro segundo ($\Delta 0,1 [-0,0-0,1]$ vs $-0,0 [-0,1-0,0]$ L; $p=0,022$), na capacidade vital forçada ($\Delta 0,1 [0,0-0,2]$ vs. $-0,1 [-0,2-0,0]$ L; $p=0,005$), no pico de fluxo expiratório ($\Delta 0,4 [-0,7-1,2]$ vs. $-0,1 [-0,5-0,2]$ L; $p=0,046$) e na pressão inspiratória máxima ($\Delta 7,35 [-8,5-17,5]$ vs $-4,0 [-18,0-12]$ cmH₂O; $p=0,028$). O GEI, diferente do GC, não piorou a pressão expiratória máxima ($\Delta 0,1 [-8,8-7,5]$ vs $-2,5 [-15,0-9,0]$ cmH₂O; $p=0,036$). Além disso, o GEI mostrou uma melhora significativa na força do quadríceps ($32,05 \pm 10,61$ Kg vs $33,35 \pm 11,62$ Kg; $p=0,042$). **CONCLUSÕES:** O treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo durante 12 semanas melhorou a aptidão cardiopulmonar, a função respiratória, a força muscular inspiratória e a força do quadríceps, além de manter a força muscular expiratória estável em indivíduos em HD.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Renal Crônica; Hemodiálise, Teste de Esforço Cardiopulmonar; Exercício intradialítico; Teste de Função Pulmonar; Força muscular

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) is a factor that predisposes to gradual physical deconditioning from its early stages leading to cardiorespiratory fitness and musculoskeletal system impairment. We evaluated the effects of combined and periodized intradialytic exercise training on cardiopulmonary fitness and

respiratory function in HD subjects. **METHODS:** A randomized controlled trial with HD subjects allocated into 2 groups: exercise group (EXG) and usual care group (UCG). EXG performed a 12-week combined and periodized intradialytic training. UCG maintained the HD routine. **RESULTS:** Thirty-nine HD subjects were analyzed (EXG=20; UCG=19). The EXG in comparison with the UCG showed improvements in peak oxygen consumption ($\Delta 3.1[0.4-5.5]$ vs $-0.2[-2.0-1.5]$ ml/kg/min; $p=0.003$), forced expiratory volume in the first second ($\Delta 0.1[-0.0-0.1]$ vs $-0.0[-0.1-0.0]$ L; $p=0.022$), forced vital capacity ($\Delta 0.1[0.0-0.2]$ vs $-0.1[-0.2-0.0]$ L; $p=0.005$), peak expiratory flow ($\Delta 0.4[-0.7-1.2]$ vs $-0.1[-0.5-0.2]$ L; $p=0.046$), and maximal inspiratory pressure ($\Delta 7.35[-8.5-17.5]$ vs $-4.0[-18.0-12]$ cmH₂O; $p=0.028$). The EXG, different from the UCG, did not worsen the maximal expiratory pressure ($\Delta 0.1[-8.8-7.5]$ vs $-2.5[-15.0-9.0]$ cmH₂O; $p=0.036$). Besides, EXG showed a significant improvement in quadriceps strength (32.05 ± 10.61 Kg vs 33.35 ± 11.62 Kg; $p=0.042$). **CONCLUSIONS:** The combined and periodized intradialytic exercise training improved cardiopulmonary fitness, respiratory function, inspiratory muscle strength, and quadriceps strength, beyond maintained the expiratory muscle strength in HD subjects.

KEYWORDS: Chronic Kidney Disease; Hemodialysis, Cardiopulmonary Exercise Test; Intradialytic Exercise; Pulmonary Function Test; Muscle Strength.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) has high morbidity and mortality rates, with a slow, progressive, and irreversible renal function loss¹. Its metabolic and hydroelectrolyte imbalances negatively impact the cardiovascular, cardiopulmonary, and musculoskeletal systems^{1,2}. Fatigue is the main symptom that leads the subject to seek medical assistance, which may take to a late diagnosis. At this moment, the progression to kidney replacement therapy through hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis may be inevitable^{1,3}.

Hemodialysis impairs daily physical activity levels, as it favors a sedentary lifestyle, frailty, and gradual physical deconditioning, which may be associated with treatment time⁴⁻⁶. Therefore, there is an increased death risk from cardiovascular events, cardiorespiratory fitness decline, peripheral and respiratory muscle

hypotrophy, and low exercise tolerance, however, this scenario can be improved by a lifestyle change⁵⁻⁸.

According to Sakkas et al.⁹, the cardiopulmonary fitness in CKD subjects is <50% compared to healthy subjects. A higher mortality rate in HD subjects is seen when peak oxygen consumption ($\dot{V}O_{2peak}$) reaches values <17.5 mL/kg/min^{10,11}. Respiratory system complications resulting from HD treatment are not well documented in the literature and need attention¹². It is known that pre-HD fluid overload reduces the inspiratory flow and oxygen diffusion capacity resulting in a compensatory increase in respiratory work. This can overload the respiratory muscles and induce long-term weakness¹³⁻¹⁵.

Intradialytic exercises can be considered a safe and important therapeutic for modifying the lifestyle of HD subjects, causing a positive impact on physical and cardiorespiratory health^{4,5,10,16}. Combining aerobic and resistance exercises promote greater benefits for cardiorespiratory health of HD subjects because it promotes muscle hypertrophy, improves $\dot{V}O_{2peak}$, and the oxidative capacity of skeletal muscles by increasing the oxygen uptake^{10,17}. Besides, the training periodization can maximize the functional benefits due to systematic modifications in an attempt to avoid fatigue, the stagnation in training adaptations, and a physiological plateau^{18,19}.

Thus, this study evaluated the effects of a 12-week combined and periodized intradialytic exercise training on: a) cardiopulmonary fitness and respiratory function; b) respiratory and peripheral muscle strength, and c) levels of daily physical activity in HD subjects.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This is a randomized controlled trial with HD subjects from both genders who were allocated into 2 groups: exercise group (EXG) and usual care group (UCG). The EXG subjects were submitted to a combined and periodized intradialytic exercise training, 3 times a week for 12-week, and the UCG subjects remained in regular HD treatment during the same timeframe. The study was registered at Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (U1111-1173-6199), and it was approved by the Ethics and Research Committee (40167014.3.0000.5327). Informed consent was obtained according to the Declaration of Helsinki.

Participants

The subjects underwent HD 3 times a week, 12 hours weekly, in the Division of Nephrology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and in the Instituto de Doenças Renais (IDR) in Porto Alegre, RS, Brazil, from January 2016 to May 2020. All subjects diagnosed ≥ 6 months, on HD > 3 months, with clinical stability (absence of any hospitalization in the last 30 days), ≥ 18 years, absence of musculoskeletal impairment, and when authorized by the nephrologist due to the serum hemoglobin level be ≥ 10.0 g/dl (100 g/l) were invited. Exclusion criteria were acute myocardial infarction within 3 months, the inflammatory process in treatment with anti-inflammatory or antibiotic drugs in the last 30 days, decompensate coronary artery disease, symptomatic peripheral arterial disease, and arteriovenous fistula, arteriovenous grafts, or tunneled catheter in the lower limbs. All individuals performed a cardiopulmonary exercise test (CPET), spirometry, manovacuometry, quadriceps one-repetition maximum (1RM), and wore a pedometer for 7-day.

Intervention

The combined and periodized intradialytic exercise training was performed during the first 2-hour and was supervised by physiotherapists. The subjects were monitored during it for heart rate (HR), Borg CR10 Scale, and blood pressure (BP). The monitored adverse events were musculoskeletal injury and leg cramps through HD subject report; hypoglycemia (≤ 70 mg/dl) in diabetic subjects through hemoglycotest; hypotension and hypertensive urgency (> 200 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic) through blood pressure dialysis monitor; loss of consciousness through the clinical exam; and access complications through the dialysis machine beep monitoring by the nursing staff.

The aerobic training was performed using a cycle ergometer (Carci Motion Dual Bike, China) for 30-minute (5-minute to warm-up, 20-minute at a higher intensity, and 5-minute to cool-down). The cycle ergometer intensity was defined in the same equipment in a familiarization session before the training, which used a corresponding speed to a physical effort rate 6 (between strong and very strong) according to Borg CR10 Scale. Then, the corresponding speed was recorded to adjust the speed in 1km/h more and 1km/h less to allow the subject to oscillating the corresponding speed

in 3km/h due to cycle ergometer sensibility. Every 4-week had an increase of 3km/h in the cycle ergometer speed to obtain functional improvement. Before the next training periodization period, if the subject felt comfortable pedaling beyond the corresponding speed, the pedal resistance load was increased during the daily-training session to maintain the proposed corresponding speed.

The resistance training was performed immediately after the aerobic training. The exercises performed were knee extension and hip flexion using ankle weights. Table 1 shows the intradialytic training periodization. Regarding adherence, all subjects were encouraged to maintain a 90% frequency in the exercise protocol with the corresponding speed, however, if a subject did not achieve the proposed adherence, he/she was not excluded but included in the intention-to-treat analysis.

TABLE 1 HERE

The UCG maintained the HD routine. Besides, after a 12-week follow-up, both groups were invited to maintain the intradialytic exercise as a clinical routine supervised by physiotherapists.

Measurements

All measurements were performed before and after a 12-week follow-up in the EXG and UCG by the same physiotherapists' evaluators.

Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)

CPET was performed in a cycle ergometer to evaluate the directly $\dot{V}O_{2peak}$ (mL/kg/min and liters) in absolute and predict value, carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$), respiratory exchange ratio (RER), ventilation in liters ($\dot{V}E$), tidal volume variation pre and post CEPT (V-tidal), CPET duration (minutes), CPET work rate in watts (W) and predict. It has been applied an incremental load protocol with 5 or 10W per minute (20). The incremental load protocol was defined by the authors respecting the American Thoracic Society (ATS) and the American College of Chest Physicians (ACCP) guideline and according to CKD cause. Those with suspicion of hypertension as CKD cause were submitted to a 5W incremental due to possible hemodynamic and cardiovascular acute adverse events. Subjects with others CKD causes had a 10W increase protocol.

CPET was performed at Vmax® Encore metabolic cart system (CareFusion, San Diego, California, USA) using a gas analyzer. The subjects used a 10-lead electrocardiogram cardio soft (V1, V2, V3, V4, V5, V6, RL, RA, LL, LA) to evaluate the heart electrical function and to measure the HR and maximum HR percentage (%HR_{max}). The subjects were also monitored the whole CPET through pulse oximetry to obtain oxygen saturation (SpO₂), and a manual sphygmomanometer in the non-fistulated arm to obtain BP. The HR, %HR, and SpO₂ were constantly registered, and the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), dyspnea perception, and lower limb fatigue – evaluated by a Borg CR10 Scale – were monitored every one-minute^{20,21}.

Subjects were verbally encouraged before and during the whole CPET to obtain a physiological limitation (respiratory exchange ratio [RER] >1.0). CPET consisted of 4 phases: a) Three-minute rest in which was verified the absence of hyperventilation; b) a warm-up unloaded cycling (0W for two-minute); c) an incremental phase of exercise every minute (5/10W - cycling rate at 60-65 revolutions per minute) until the subject signal to stop the test to reaches volitional exhaustion associated with the presence of an RER >1.0 or the test is ended by the medical professional. If the subject did not reach an RER >1.0, they were incentivized to continue the test; d) an active recovery unloaded (0W for one-minute). CPET was interrupted as suggested by the ATS/ACCP under the supervision of a physician²⁰.

Spirometry

It was performed to assess respiratory function through the forced expiratory volume in the first second (FEV₁), the forced vital capacity (FVC), and the peak expiratory flow (PEF) in their absolute and predicted values using Vmax®. The exam was performed with the subject seated and wearing a nose clip according to the ATS and European Respiratory Society Technical Statement²². The subject observed the examiner demonstrating the exam and then was instructed and encouraged to perform a maximal inspiration, followed by a “blast” of exhalation, and continued complete exhalation for a maximum of 15 seconds. It was chosen the first three maneuvers that do not differ 0.150 liters in the FEV₁ and CVF values²².

Manovacuometry

The respiratory muscle strength was performed through a digital manovacuometer (Microhard, Porto Alegre, Brazil), to assess the maximal inspiratory

pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP). The MIP followed by MEP was performed from residual volume and total lung capacity, with the subject seated wearing a nose clip. The inspiratory or expiratory effort was sustained for at least three-second. The protocol and results were followed as suggested by Neder et al.²³.

Quadriceps One-repetition Maximum

It was performed on a leg extension machine. Subjects were sitting in 90° knee and hip flexion and were vigorously encouraged to extend both their knees simultaneously. As a warm-up, the subjects performed 10-repetition with a minimum load (one or five kg) followed by a one-minute rest. The test consisted of a progressive load increase (one to five kg) from the warm-up load, followed by a one-minute rest. The test ended when the second repetition was incomplete²⁴.

Pedometer

The physical activity level was assessed wearing a pedometer all day, for a week, in the waist region (Oregon Scientific, PE320, USA). The steps/day classification was done according to Avesani al.²⁵ for CKD subjects, which are classified into five categories: Sedentary (<5,000 steps/day), low active (5,000 - 7,499 steps/day), somewhat active (7,500 - 9,999 steps/day), active (10,000 - 12,499 steps/day), and highly active (\geq 12,500 steps/day).

Outcomes

The primary study outcomes were cardiopulmonary fitness and respiratory function, and secondary outcomes included peripheral and respiratory muscle strength, and physical activity level.

Sample size

The calculated sample size was 34 subjects (17 subjects in each group) to detect an effect size (η^2) of 0.25, similar to $\dot{V}O_{2peak}$ (mL/kg/min) found by Ouzouni et al.²⁶. It was added 20% for possible losses and refusals. Thus, the sample size was 22 subjects in each group.

Randomization

The subjects were randomized through WinPepi software, version 11.43 using two blocks of 22 subjects by a blinded researcher.

Statistical Analysis

All data were tested for normality by the Shapiro-Wilk test. The data are in mean±standard deviation (SD) or median and interquartile range. The Chi-square and the Fisher exact test were used to compare the demographic and clinical characteristics between groups. The analysis of covariance using delta values as the dependent variables, and the baseline value of the dependent variable in the model as a covariate followed by Bonferroni posthoc was used to compare all outcomes between both groups. The effect size was calculated by Eta-Squared (η^2) which are 0.01 to 0.039 for the small effect, 0.06 to 0.110 for the intermediate effect, and ≥ 0.140 for the large effect (27). The intention-to-treat analysis was used for subjects who lost follow-up or lost 12-week evaluation. Data imputation by the last observation carried forward method was used for missing data. The generalized estimation equation followed by Bonferroni posthoc was used in both groups for the intragroup comparison. Differences between both groups effects are presented with 95% CI and p-values. Analyzes were performed on SPSS® 23.0 version (IBM®, Chicago, Illinois). Statistical significance was defined as a p-value < 0.05 .

RESULTS

Fifty-two subjects were invited to participate, and 39 subjects were randomized (ECG=20; UCG=19). The study flowchart may be seen in Figure 1.

FIGURE 1 HERE

Four adverse events were noted (hypoglycemia and permcath complication) but did not need exercise interruption due to clinical management. At the end of the study, four subjects (EXG=3 and UCG=2) lost some 12-week follow-up evaluations and one EXG subject lost motivation to practice exercise but performed the follow-up evaluations and was maintained in analysis (Figure 1). Due to intention-to-treat analysis, all subjects that lost follow-up or lost 12-week evaluations had data imputation. Thus, 95% of the EXG achieved the proposed training adherence. Table 2 shows the demographic data of both groups.

TABLE 2 HERE

As seen in Table 2, there was no difference between groups. Previously, none of the HD subjects were engaged in exercise programs. Table 3 shows the difference in cardiopulmonary fitness, respiratory function, respiratory and peripheral muscle strength, and physical activity levels between both groups.

TABLE 3 HERE

After the 12-week intradialytic training, $\dot{V}O_{2peak}$ (ml/kg/min) was increased by 15.13(2.8–33.9)% ($p=0.003$), representing a large effect size ($\eta^2=0.223$), $\dot{V}CO_2$ (L) by 13.2(0.04–30.0)% ($p=0.026$), representing an effect size between intermediate and large ($\eta^2=0.130$), $\dot{V}E$ (liters) by 12.9(0.1–38.6)% ($p=0.002$), representing a large effect size ($\eta^2=0.232$), V_{tidal} (mL) by 0.0(-6.4–38.6)% ($p=0.047$), representing an intermediate effect size ($\eta^2=0.105$). There was also an increase in $\dot{V}O_{2peak}$ predict which corresponds to a change in 13.81 percentage points in the EXG ($p<0.001$), representing a large effect size ($\eta^2=0.324$) (Supplemental Figure 1).

Regarding respiratory function (Table 3), after the 12-week intradialytic training, the EXG showed that FEV1 (L) was increased by 2.4(-1.4–6.1)% ($p=0.022$), representing an effect size between intermediate and large ($\eta^2=0.137$), FVC (L) by 3.9(0.2–5.5)% ($p=0.005$), representing a large effect size ($\eta^2=0.203$), PFE (L) by 6.5(-6.9–19.2)% ($p=0.046$), representing an intermediate effect size ($\eta^2=0.106$), and MIP (cmH₂O) by 3.3(-7.7–22.3)% ($p=0.028$), representing an effect size between intermediate and large ($\eta^2=0.128$).

The MEP (cmH₂O) decreases in the UCG by 0.7(-5.8–8.2)% after the 12-week ($p=0.036$), representing an effect size between intermediate and large ($\eta^2=0.116$). Also, intradialytic exercise remained the MEP (cmH₂O) stable in the EXG (Table 3).

After the 12-week intradialytic training, the quadriceps strength increased by 5.0(0.0–11.2)% ($p=0.042$) in the EXG, however, without significant difference between groups ($p=0.676$) and no effect size ($\eta^2=0.005$). There was no significant change in the weekly physical activity between both groups (Table 3). All median difference delta values are shown in Supplemental Table 1.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Our study mainly aimed to evaluate the effects of a 12-week combined and periodized intradialytic exercise training on cardiopulmonary fitness and respiratory function. The secondary aim was to evaluate the respiratory and peripheral muscle strength and levels of daily physical activity in HD subjects. So, the EXG had a significant increase in cardiopulmonary fitness and respiratory function, as well as respiratory and quadriceps strength.

The $\dot{V}O_{2peak}$ is considered the best index of aerobic capacity and the gold standard for cardiorespiratory function. The significant increase in $\dot{V}O_{2peak}$ values in the EXG, without an increase in the TECP time and work rate, demonstrates that there is an increase in convective oxygen delivery and its utilization by the skeletal muscles in trained HD subjects²⁰. $\dot{V}O_{2peak}$ increase also reflects the better oxygen-carrying capacity of the blood, oxygen extraction at the tissues, and oxygen uptake by the musculoskeletal system^{10,20}.

Combined exercise modalities seem to be better and agree with the meta-analysis published by our research group, in which we demonstrated that aerobic and resistance exercise combination promoted a significant increase in $\dot{V}O_{2peak}$, unlike the aerobic training isolated¹⁰. Our results also consent with Ouzouni et al.²⁶ and Petraki et al.²⁸, who performed a combined intradialytic exercises training and found similar results in $\dot{V}O_{2peak}$ behavior.

The EXG had an increase in $\dot{V}O_{2peak} >17.5$ mL/kg/min (considered the best survival predictor in CKD subjects) and showed a large effect size¹¹. Also, the EXG increased 13.81 percentage points in the predicted $\dot{V}O_{2peak}$ after the 12-week intradialytic exercise training, achieving close to normal values (>84% of predicted)²⁰. Therefore, this difference seems to be clinically relevant. Our results are in agreement with McGregor et al.²⁹, who found a $\dot{V}O_{2peak}$ improvement of around 13% after a 10-week intradialytic exercise training.

We also found a significant 13.2% increase in $\dot{V}CO_2$ with an effect size between intermediate and large as a clinically relevant effect of intradialytic training, which was associated with a better tolerance in anaerobic exercises. During aerobic exercises, the relation between oxygen consumption and carbon dioxide production is almost equimolar, however, when the anaerobic metabolism (RER>1) is achieved,

there is typically a sharp change in $\dot{V}CO_2$ increase, which is generated in higher excess than produced by aerobic metabolism²⁰.

Our exercise protocol also improved respiratory function and inspiratory muscle strength, showing a clinically important difference in our population through the large and intermediate effect size, and remained the expiratory muscle strength stable. Thus, it may be a holistic approach to improve both physical and respiratory conditions in HD subjects. The improvement in the respiratory function offers a better-given level of convective oxygen delivery which interacts with the oxygen diffusion capacity by the skeletal muscle tissue determining an increase in $\dot{V}O_{2peak}$ ²⁰. Similar to our results, Fernandes et al.³⁰ showed the respiratory function increase after an 8-week intradialytic aerobic exercise protocol.

The respiratory ventilation increases linearly to $\dot{V}O_{2peak}$ in response to the cardiac performance required by physical exercise. Besides a significant increase in V-tidal during the CPET, our results also showed a significant 12.9% increase in $\dot{V}E$ with a large effect size after 12-week intradialytic training which can be considered clinically relevant effect. Thus, the imposition of the respiratory work muscles during our exercise protocol provided an improvement in the respiratory system efficiency^{10,31}. These findings are important because despite knowing that pre-HD fluid overload impacts the respiratory work and ventilatory mechanics, the respiratory function in HD subjects remains neglected or underestimated^{12,32}.

Regarding intradialytic exercise modalities, there is a lack of evidence to propose periodized training with adequate increases in intensity and volume from both modalities (aerobic and resistance training). So, periodized exercise training has been prescribed to avoid the exercise plateau, increasing cardiorespiratory fitness and exercise motivation, as well as decreasing fatigue^{18,33,34}.

Rhee et al.³⁵ proposed a combined intradialytic exercises protocol with subjective increases in the training loads by the researchers according to the subjects' performance and found positive results in muscle strength, flexibility, and cardiorespiratory fitness. Anding et al.¹⁹, also proposed a combined and periodized training using the HR as an increase in the training intensity and found significant results in muscle strength and cardiorespiratory fitness, surrogates of exercise capacity.

Our exercise protocol was also able to increase the quadriceps strength in the EXG. To the best of our knowledge, this is the first study to propose muscle contraction velocity changes in the resistance intradialytic exercises. According to Cadore and Izquierdo³⁴, the alternation between slow and fast contractions can promote better neuromuscular adaptations, such as increased maximal concentric power, rate of force development, and rapid muscle activation.

Hemodialysis subjects are less active, which reflects a sedentary lifestyle³⁶. Rosa et al.³⁷ show that the dialysis day seems to play a role in increasing a sedentary lifestyle. Also, the presence of CKD imposes a negative psychological condition, where the subject accepts to be physically ill and adopts a sedentary lifestyle²⁶. Previously, we showed that our exercise protocol was not able to increase the daily physical activity level on HD subjects. Therefore, we believe that educational and lifestyle interventions should be emphasized in future studies. Hemodialysis subjects need to be aware of the benefits of an active lifestyle, which goes further to engaging in exercise programs³⁸.

This study has some strengths and limitations. The strengths are: a) only one subject did not achieve at least 90% frequency; b) the frequency of adverse effects was low, and therefore can be considered a safe intervention to the HD subjects; c) it was the first to propose changes in muscle contraction velocity in the resistance exercises; d) it was one of the few studies that proposed to widely evaluate and described CPET in HD subjects; e) even without muscle respiratory training, our protocol showed to be effective in improving respiratory function and respiratory muscle strength; and, f) after the 12-week, all subjects from the study were invited to maintain the intradialytic exercise as clinical routine. The limitations are: a) the use of beta-blockers made it impossible to define a more accurate measurement for aerobic training intensities, therefore, we decided to use the Borg CR10 Scale; b) the non-blinding evaluators after the 12-week; c) lack of block randomization by gender; and d) the lack of data about sample characteristics and nutritional status decreasing the external validation.

Thus, we can conclude that our 12-week combined and periodized intradialytic exercise training using a strong intensity, according to Borg CR10 Scale, proved to be effective in improving cardiopulmonary fitness, respiratory function, inspiratory muscle strength, and quadriceps strength in HD subjects. Also, it was able to avoid expiratory

muscle weakness. The combined and periodized intradialytic exercise training can be emphasized in dialysis centers aiming for holistic benefits.

REFERENCES

1. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013 Jan;3(1):19–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615311011>.
2. Kirkman DL, Muth BJ, Stock JM, Townsend RR, Edwards DG. Cardiopulmonary exercise testing reveals subclinical abnormalities in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(16):1717–24.
3. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4):S1–115.
4. Yamagata K, Hoshino J, Sugiyama H, Hanafusa N, Shibagaki Y, Komatsu Y, et al. Clinical practice guideline for renal rehabilitation: Systematic reviews and recommendations of exercise therapies in patients with kidney diseases. *Ren Replace Ther*. 2019;5(1):1–19.
5. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL, Isbel NM. Exercise training in CKD: Efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(4):583–91.
6. Assawasaksakul N, Sirichana W, Joosri W, Kulaputana O, Eksakulkla S, Ketanun C, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on daily physical activity, physical fitness, body composition, and clinical parameters in high-volume online hemodiafiltration patients: a pilot randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2020;(0123456789).
7. Adenwalla SF, Billany RE, March DS, Gulsin GS, Young HML, Highton P, et al. The cardiovascular determinants of physical function in patients with end-stage kidney disease on haemodialysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;(0123456789).
8. de Medeiros AIC, Fuzari HKB, Rattesa C, Brandão DC, de Melo Marinho PÉ. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *J Physiother*. 2017 Apr;63(2):76–83.

9. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1854–61.
10. Andrade FP, Rezende P de S, Ferreira T de S, Borba GC, Müller AM, Rovedder PME. Effects of intradialytic exercise on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.
11. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004;65(2):719–24.
12. Palamidas AF, Gennimata SA, Karakontaki F, Kaltsakas G, Papantoniou I, Koutsoukou A, et al. Impact of hemodialysis on dyspnea and lung function in end stage kidney disease patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
13. Campos I, Chan L, Zhang H, Deziel S, Vaughn C, Meyring-Wösten A, et al. Intradialytic Hypoxemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2016;41(1–3):177–87.
14. Ralph DD, Ott SM, Sherrard DJ, Hlastala MP. Inert gas analysis of ventilation-perfusion matching during hemodialysis. *J Clin Invest*. 1984;73(5):1385–91.
15. Sebert P, Bellet M, Girin E, Cledes J, Barthelemy L. Ventilatory and occlusion pressure responses to hypercapnia in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 1984;45(3):191–6.
16. Ribeiro HS, Cunha VA, Baiao VM, Almeida LS, Dourado G, Carvalho HL, et al. Intradialytic isometric handgrip exercise does not cause hemodynamic instability: A randomized, cross-over, pilot study. *Ther Apher Dial*. 2020;
17. Scapini KB, Bohlke M, Moraes OA, Rodrigues CG, Inácio JF, Sbruzzi G, et al. Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *J Physiother*. 2019 Jan;65(1):4–15.
18. Gollie JM, Harris-Love MO, Patel SS, Argani S. Chronic kidney disease: Considerations for monitoring skeletal muscle health and prescribing resistance exercise. *Clin Kidney J*. 2018;11(6):822–31.

19. Anding K, Bär T, Trojniak-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: Clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open*. 2015;5(8):1–9.

20. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Jan 15;167(2):211–77. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.167.2.211>

21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.

22. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;200(8):e70–88.

23. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):719–27.

24. Bonnevie T, Allingham M, Prieur G, Combret Y, Debeaumont D, Patout M, et al. The six-minute stepper test is related to muscle strength but cannot substitute for the one repetition maximum to prescribe strength training in patients with COPD. *Int J COPD*. 2019;14:767–74.

25. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, Baria F, Mafra D, Faxén-Irving G, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: An international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2430–4.

26. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil*. 2009;23(1):53–63.

27. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

28. Petraki M, Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A. Effects of exercise training during hemodialysis on cardiac baroreflex sensitivity. *Clin Nephrol*. 2008;70(3):210–9.

29. McGregor G, Ennis S, Powell R, Hamborg T, Raymond NT, Owen W, et al. Feasibility and effects of intra-dialytic low-frequency electrical muscle stimulation and cycle training: A pilot randomized controlled trial. Vassalle C, editor. *PLoS One*. 2018 Jul;13(7):e0200354.

30. Fernandes A de O, Sens YA dos S, Xavier VB, Miorin LA, Alves VL dos S. Functional and Respiratory Capacity of Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Cycle Ergometer Training during Hemodialysis Sessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Nephrol* [Internet]. 2019 Jan 21;2019:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2019/7857824/>

31. Pomidori L, Lamberti N, Malagoni AM, Manfredini F, Pozzato E, Felisatti M, et al. Respiratory muscle impairment in dialysis patients: can minimal dose of exercise limit the damage? A Preliminary study in a sample of patients enrolled in the EXCITE trial. *J Nephrol*. 2016;29(6):863–9.

32. Yılmaz S, Yildirim Y, Yılmaz Z, Kara AV, Taylan M, Demir M, et al. Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload. *Med Sci Monit*. 2016 Aug;22:2779–84.

33. Pinto S, Cadore E, Alberton C, Zaffari P, Bagatini N, Baroni B, et al. Effects of Intra-session Exercise Sequence during Water-based Concurrent Training. *Int J Sports Med*. 2013 Jun;35(01):41–8.

34. Cadore EL, Izquierdo M. New strategies for the concurrent strength-, power-, and endurance-training prescription in elderly individuals. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):623–4.

35. Rhee SY, Song JK, Hong SC, Choi JW, Jeon HJ, Shin DH, et al. Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med*. 2019 May;34(3):588–98.

36. Johansen KL, Painter P, Kent-Braun JA, Ng A V., Carey S, Da Silva M, et al. Validation of questionnaires to estimate physical activity and functioning in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001;59(3):1121–7.

37. da Costa Rosa CS, Nishimoto DY, Júnior IFF, Ciolac EG, Monteiro HL. Factors Associated With Levels of Physical Activity in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis: The Role of Dialysis Versus Nondialysis Day. *J Phys Act Heal*. 2017 Sep;14(9):726–32.

38. Andrade FP, Ribeiro HS, Eidt Rovedder PM. Comments on “Supervised Exercise Intervention and Overall Activity in CKD” by Pike et al. *Kidney Int Reports*. 2020 Dec;5(12):2404–5.

6.2.1. Figuras e tabelas – Artigo 2

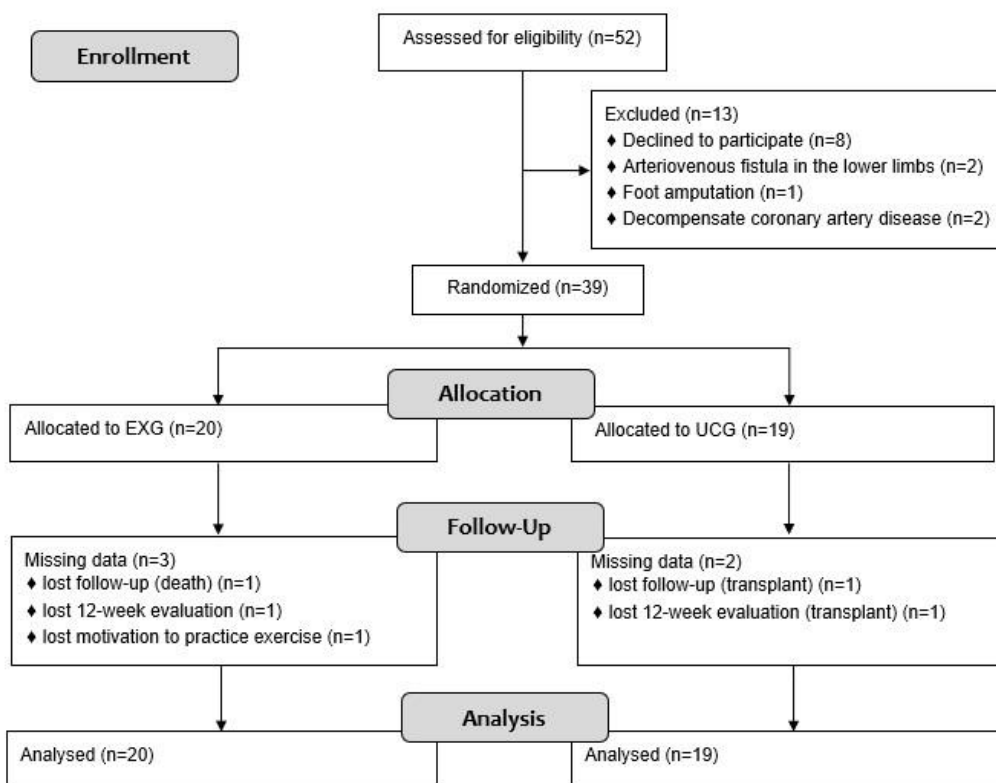


Figure 1. Study flowchart.

Table 1. Training periodization.

Period	Aerobic training	Load	Contraction velocity (seconds)
1 to 2-week	Initial speed	2x18 repetitions with 10% 1RM	1:1
3 to 4-week		2x18 repetitions with 10% 1RM	0.5:0.5
5 to 6week	Increase in 3km/h	2x15 repetitions with 12% 1RM	1:1
7 to 8-week		2x15 repetitions with 12% 1RM	0.5:0.5
9 to 10-week	Increase in 3km/h	2x12 repetitions with 15% 1RM	1:1
11 to 12-week		2x12 repetitions with 15% 1RM	0.5:0.5

Note: 1RM - quadriceps one-repetition maximum.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the exercise and usual care groups.

	EXG (n=20)	UCG (n=19)	p-value
Male/female (n)	14/6	9/10	0.200
Age	55.90±15.42	52.31±15.38	0.472
Weight pre-HD (Kg)	78.02±12.20	79.46±15.71	0.750
Dry weight (Kg)	76.07±11.77	77.73±15.46	0.707
BMI	26.58±3.09	28.27±4.59	0.182
HD time (month)	18.5 (8.0–101.5)	19.0 (7.0–72.0)	0.940
HD access - n (%)			0.872
Arteriovenous fistula	18 (90)	16 (84.21)	
Permcath	2 (10)	3 (15.79)	
Coexisting medical conditions - n (%)			
Hypertension	19 (95)	19 (100)	1.000
DM	6 (30)	3 (15.79)	0.447
Peripheral arterial disease	2 (10)	0 (0)	1.000
Heart failure	6 (30)	7 (36.84)	0.642
CKD etiology - n (%)			0.921
Unknown	7 (35)	8 (40.1)	
Glomerulonephritis	5 (25)	5 (26.32)	
DM	4 (20)	2 (10.53)	
Autoimmune diseases	2 (10)	3 (15.79)	
Polycystic kidney disease	1 (5)	1 (5.26)	
Alport disease	1 (5)	0 (0)	

Note: Values as mean±SD or number (percent). EXG - exercise group. UCG - usual care group. BMI - body mass index. HD - hemodialysis. DM - diabetes mellitus. CKD - chronic kidney disease.

Table 3. Comparisons between exercise group and usual care group.

	EXG (n=20)		UCG (n=19)		IC intragroup EXG	IC intragroup UCG
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		
$\dot{V}O_{2peak}$ (mL/kg/min)	16.67±5.63 **	19.80±6.70 *,**	15.00±3.64	14.82±5.06 *	(1.72; 4.49)	(-1.41; 1.05)
$\dot{V}O_{2peak}$ (L)	1290.15±541.17 **	1546.55±661.36 *,**	1169.42±354.66	1085.42±460.70 *	(149.68; 363.11)	(-123.95; 59.53)
$\dot{V}O_{2peak}$ predict (%)	69.79±19.89 **	83.60±24.51 **	66.85±14.77	61.71±19.96 *	(7.82; 19.78)	(-8.35; 1.96)
$\dot{V}CO_2$ (L)	1451.70±610.07 **	1647.95±644.72 *,**	1220.73±390.43	1181.68±500.07 *	(82.36; 310.13)	(-89.69; 113.06)
RER	1.14±0.09	1.11±0.72	1.07±0.04	1.10±0.7	(-0.06; 0.01)	(-0.01; 0.06)
$\dot{V}E$ (L)	49.40±17.32 **	56.15±18.41 *,**	41.50±13.70	39.72±13.41 *	(2.22; 11.28)	(-4.60; 1.05)
Tidal volume variation (mL)	947.40±304.06	1003.36±417.78 *	724.78±316.77	563.42±499.85 *	(-34.96; 189.66)	(-404.15; 88.57)
CEPT duration (min)	11.97±3.21	11.77±2.95	10.43±3.98	10.60±4.24	(-0.95; 0.55)	(-0.49; 0.82)
Work rate (Watts)	81.75±37.92	83.25±34.80	65.78±30.15	70.78±33.79	(-4.26; 7.26)	(-1.14; 11.14)
Work rate predict (%)	58.92±18.39	60.80±18.10	47.78±18.83	51.15±19.16	(-2.49; 6.25)	(-0.85; 7.60)
FEV ₁ (L)	2.70±0.83 **	2.75±0.80 **	2.45±0.67	2.41±0.68 *	(0.01; 0.09)	(-0.08; 0.02)
FEV ₁ predict (%)	81.90±14.77 **	84.15±14.52 *,**	78.76±12.15	77.26±12.82 *	(0.68; 3.81)	(-3.14; 0.14)
FVC (L)	3.52±1.10 **	3.61±1.01 **	3.16±0.93	3.10±0.98 *	(0.02; 0.17)	(-0.13; 0.01)
FVC predict (%)	84.25±13.42 **	87.35±12.11 *,**	81.62±10.87	80.68±12.54 *	(1.16; 5.03)	(-2.75; 0.87)
PEF (L)	6.83±2.14	7.23±1.70 *	5.95±2.31	5.85±1.52 *	(-0.21; 1.02)	(-0.43; 0.23)
PEF predict (%)	70.15±15.01 **	76.95±12.15 *,**	65.96±17.66	65.52±11.47 *	(0.08; 13.51)	(-4.63; 3.74)
MIP (cmH ₂ O)	-95.55±34.45	-102.90±36.60 *	-80.53±34.32	-76.53±27.36 *	(-15.70; 0.99)	(-3.61; 11.61)
MIP predict (%)	93.09±31.21	100.40±38.53*	81.43±27.91	77.55±20.98*	(-1.18; 15.79)	(-12.01; 4.27)
MEP (cmH ₂ O)	125.65±28.61	125.70±25.19 *	99.73±40.57	97.21±30.51 *	(-6.00; 6.10)	(-11.60; 6.55)
MEP predict (%)	118.10±27.83	118.84±28.89	96.66±30.01	95.32±22.65	(-4.53; 6.01)	(-10.34; 7.65)
1RM quadriceps (Kg)	32.05±10.61 **	33.35±11.62 **	28.73±12.38	29.42±13.12	(0.04; 2.55)	(-1.56; 2.93)
Pedometer (steps/day)	4475.3(2474.6–8584.7)	2515.2(1541.2–8752.9)	2845.1(1570.64–8849.1)	5304.1(1974.4–7469.3)	(-1497.16; 616.60)	(-1562.76; 348.14)
HD Pedometer (steps/day)	4456.0(2641.8–6952.5)	2763.5(1817.2–5803.5)	2578.3(1533.7–7876.3)	2578.3(1118.7–5861.7)	(-2438.86; 13.66)	(-1499.96; 358.78)

Note: EXG - exercise group. UCG - usual care group. $\dot{V}O_{2peak}$ - peak oxygen consumption. $\dot{V}CO_2$ - carbon dioxide output. $\dot{V}E$ - minute ventilation. RER - respiratory exchange ratio. CEPT - cardiopulmonary exercise test. FEV₁ - forced expiratory volume in 1 second. FVC - forced vital capacity. PEF - peak expiratory flow. MIP - maximal inspiratory pressure. MEP - maximal expiratory pressure. 1RM - one-repetition maximum. HD – hemodialysis. * p<0,05 between the two groups. ** p<0.05 between baseline and final values in each group.

6.2.2. Informações suplementares – Artigo 2

Table S1. Changes between follow-up and baseline moments in the exercise group and usual care group.

	EXG delta value (n=20)	UCG delta value (n=19)	p-value	Eta-Squared (η^2)
$\dot{V}O_{2peak}$ (mL/kg/min)	3.1 (0.4–5.5)	-0.2 (-2.0–1.5)	0.003	0.223
$\dot{V}O_{2peak}$ (L)	256.4 (47.0–448.0)	-84.0 (-142.0–103.0)	0.002	0.245
$\dot{V}O_{2peak}$ predict (%)	13.8 (3.0–22.0)	-3.19 (-8.5–6.4)	<0.001	0.324
$\dot{V}CO_2$ (L)	196.2 (0.5–399.5)	-39.0 (-138.0–163.0)	0.026	0.130
RER	-0.0 (-0.1–0.0)	0.0 (-0.0–0.1)	0.485	0.014
$\dot{V}E$ (L)	6.7 (0.1–14.7)	-1.8 (-7.8–3.1)	0.002	0.232
Tidal volume variation (mL)	84.6 (-45.7–342.2)	-153.6 (-227.0–134.0)	0.047	0.105
CEPT duration (min)	0.2 (-0.3–1.2)	0.3 (-0.7–1.2)	0.968	0.000
Work rate (Watts)	0.5 (-7.5–10.0)	4.5 (0.0–10.0)	0.554	0.010
Work rate predict (%)	1.3 (-3.5–7.8)	3.0 (0.0–6.7)	0.909	0.000
FEV ₁ (L)	0.1 (-0.0–0.1)	-0.0 (-0.1–0.0)	0.022	0.137
FEV ₁ predict (%)	2.2 (-0.7–5.0)	-1.5 (-4.0–1.0)	0.003	0.218
FVC (L)	0.1 (0.0–0.2)	-0.1 (-0.2–0.0)	0.005	0.203
FVC predict (%)	3.1 (0.2–4.7)	-0.9 (-3.0–2.0)	0.005	0.199
PEF (L)	0.4 (-0.7–1.2)	-0.1 (-0.5–0.2)	0.046	0.106
PEF predict (%)	6.8 (-3.5–13.0)	-0.4 (-5.0–2.0)	0.014	0.156
MIP (cmH ₂ O)	7.35 (-8.5–17.5)	-4.0 (-18.0–12.0)	0.028	0.128
MIP predict (%)	7.3 (-8.4–20.1)	-3.9 (-19.9–13.0)	0.043	0.109
MEP (cmH ₂ O)	0.1(-8.8–7.5)	-2.5 (-15.0–9.0)	0.036	0.116
MEP predict (%)	0.7 (-7.3–7.7)	-1.3 (-17.6–9.8)	0.146	0.058
1RM quadriceps (Kg)	1.3 (0.0–3.8)	0.7 (-2.0–5.0)	0.676	0.005
Pedometer (steps/day)	-440.3 (-1847.6–1176.9)	-607 (-2234.7–1119.4)	0.784	0.002
HD Pedometer (steps/day)	-1212.6 (-2007.9–119.2)	-570.6 (-1380.3–172.0)	0.403	0.019

Note: Values in median and interquartile range. EXG - exercise group. UCG - usual care group. $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ - peak oxygen consumption. $\dot{V}CO_2$ - carbon dioxide output. $\dot{V}E$ - minute ventilation. RER - respiratory exchange ratio. CEPT - cardiopulmonary exercise test. FEV_1 - forced expiratory volume in 1 second. FVC - forced vital capacity. PEF - peak expiratory flow. MIP - maximal inspiratory pressure. MEP - maximal expiratory pressure. 1RM - one-repetition maximum. HD - hemodialysis.

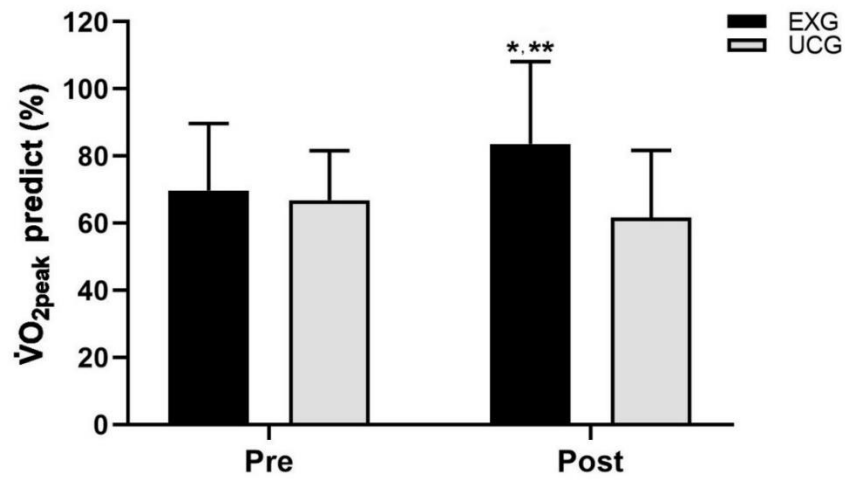


Figure S2. Comparison in $\dot{V}O_{2peak}$ predicts (%) between exercise group and usual care group. * significance difference between both groups. ** significance difference between baseline and follow-up data in each group.

6.3. ARTIGO 3

EFFECTS OF COMBINED AND PROGRESSIVE INTRADIALYTIC EXERCISE TRAINING ON THE SYSTEMIC INFLAMMATION, ENDOTHELIAL FUNCTION MARKERS AND REDOX STATE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Efeitos do treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo na inflamação sistêmica, nos marcadores de função endotelial e no estado de redox: um ensaio clínico controlado randomizado

Francini Porcher Andrade, PT¹, Gilson Pires Dorneles, PhD², Diogo Luís Campos Vaz Leal, PhD³, João Luis Viana, PhD³, Paula Maria Eidt Rovedder, PhD, PT^{1,4}

¹ Ciências Pneumológicas Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil.

² Laboratório de Imunologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Research Center in Sports Sciences, Health Sciences and Human Development (CIDESD), Universidade da Maia (ISMAI), Maia, Portugal.

⁴ Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil.

RESUMO:

INTRODUÇÃO: O quadro inflamatório crônico e os distúrbios do estresse oxidativo são marcas registradas do dano renal e podem ser um gatilho para opções terapêuticas não farmacológicas, como o treinamento físico, nas doenças renais crônicas. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas sobre a inflamação sistêmica, os marcadores de função endotelial e o estado redox em indivíduos em hemodiálise (HD). **MÉTODOS:** Esta é uma

análise secundária de um ensaio clínico randomizado com indivíduos em HD alocados aleatoriamente em 2 grupos: grupo de exercício intradialítico (GEI) (n=19) e grupo controle/cuidados habituais (GC) (n=19). O GEI realizou um treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas, 3 vezes semanais. O GC manteve sua rotina normal de HD durante o mesmo período. Amostras de sangue foram obtidas antes e após o período de 12 semanas para análise de proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL) -4, IL-6, IL-10, IL-17a, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), espécies reativas de oxigênio (ERO), capacidade antioxidante total (TAC), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), interferon-gama (IFN- γ), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e óxido nítrico (NO). O equilíbrio inflamatório foi avaliado pelas relações IL-6 / TNF- α , TNF- α / IL-4 e TNF- α / IL-10. **RESULTADOS:** Um efeito significativo foi observado apenas no GC, mas não no GEI, com redução de IL-6 (mediana de 9,93 [IQR 8,31–14,79] para 8,86 [7,88–9,61] pg/mL; p=0,044), IL-17a (62,26 [48,87-102,44] para 53,33 [45,29-59,58] pg/mL; p=0,044) e IFN- γ (28,19 [26,44-31,15] para 27,09 [25,85-27,89] pg/mL; p=0,006), e um aumento em ROS (485,98 [333,17-604,83] para 507,31 [443,48-637,04]; p=0,049). **CONCLUSÕES:** Os indivíduos em HD que realizaram o treinamento de exercícios intradialíticos combinado e progressivo de 12 semanas não apresentaram alterações na inflamação sistêmica, nos marcadores de função endotelial e no estado redox.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Renal Crônica; Hemodiálise; Fatores imunológicos; Interleucinas; Exercício intradialítico.

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic inflammatory conditions and disturbances in oxidative stress are hallmarks of renal damage and may be a trigger to non-pharmacological therapeutic options, such as exercise training, in chronic kidney disease. This study aimed to evaluate the effects of 12-week combined and progressive intradialytic exercise training on systemic inflammation, endothelial function markers, and redox state in hemodialysis (HD) patients. **METHODS:** This is a secondary analysis of a randomized controlled trial with HD patients

randomly allocated into 2 groups: exercise group (EXG) (n=19) and usual care/control group (CON) (n=19). EXG performed a 12-week combined and progressive intradialytic training period 3 times a week. CON maintained their normal HD routine during the same timeframe. Blood samples were obtained before and after the 12-week period to analyze C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-4, IL-6, IL-10, IL-17A, tumoral necrosis factor-alpha (TNF- α), reactive oxygen species (ROS), total antioxidant capacity (TAC), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interferon-gamma (IFN- γ), vascular endothelial growth factor (VEGF), and nitric oxide (NO). The inflammatory balance was evaluated by IL-6/ TNF- α , TNF- α /IL-4, and TNF- α /IL-10 ratios. **RESULTS:** A significant effect was only observed in CON but not EXG, with decreased IL-6 (median of 9.93 [IQR 8.31–14.79] to 8.86[7.88–9.61] pg/mL; p=0.044), IL-17A (62.26 [48.87–102.44] to 53.33 [45.29–59.58] pg/mL; p=0.044), and IFN- γ (28.19 [26.44–31.15] to 27.09 [25.85–27.89] pg/mL; p=0.006), and an increase in ROS (485.98[333.17–604.83] to 507.31[443.48–637.04]; p=0.049). **CONCLUSIONS:** The HD patients who undertook the 12-week combined and progressive intradialytic exercise training did not experience an alteration in systemic inflammation, endothelial function markers, and redox state.

KEYWORDS: Chronic Kidney Disease; Hemodialysis; Immune Factors; Interleukins; Intradialytic Exercise.

6.3.1. Figuras e tabelas – Artigo 3

Block I (Weeks 1-4)			Block II (Weeks 5-8)			Block III (Weeks 9-12)					
AEROBIC TRAINING											
30-min			30-min			30-min					
5-min	20-min		5-min	20-min		5-min	20-min		5-min		
Warm-up	Initial speed (Rate 6 Borg CR10 Scale)		Warm-up	Increase in 3km/h		Warm-up	Increase in 3km/h		Warm-up		
Cooldown			Cooldown			Cooldown			Cooldown		
RESISTANCE TRAINING											
Contraction velocity (seconds)		Intensity (%1RM)	Volume (sets x reps)	Contraction velocity (seconds)		Intensity (%1RM)	Volume (sets x reps)	Contraction velocity (seconds)		Intensity (%1RM)	Volume (sets x reps)
First 2 weeks	Last 2 weeks	10	2x18	First 2 weeks	Last 2 weeks	12	2x15	First 2 weeks	Last 2 weeks	15	2x12
1/1	0.5/0.5			1/1	0.5/0.5			1/1	0.5/0.5		

Figure 1. Intradialytic training progressive periodization.

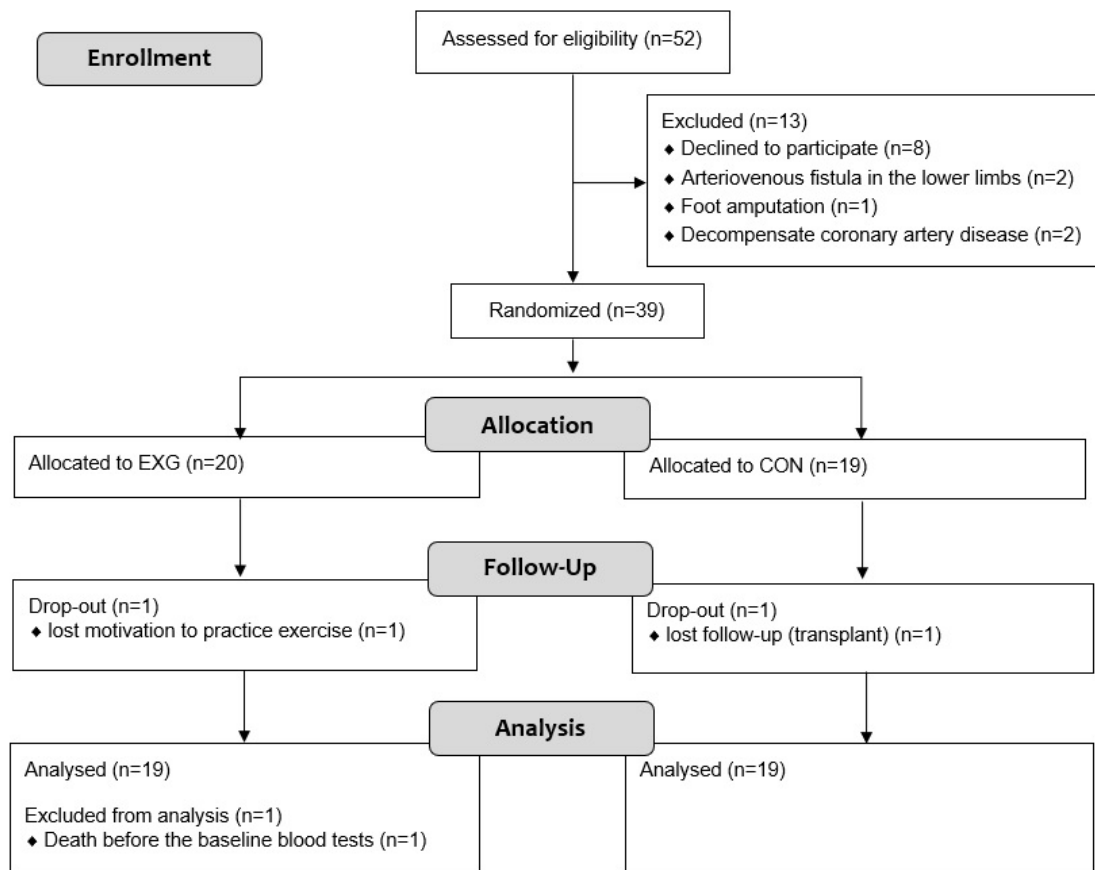


Figure 2. Study flowchart. Fifty-two HD patients were invited to participate and 39 subjects were randomized (EXG=20; CON=19). Two patients were drop-out but were followed by the study due to intention-to-treat analysis (EXG=1; CON=1). Twenty-eight patients were analysed (EXG=19; CON=19), because one EXG patient was excluded from analysis due to death before the baseline blood tests.

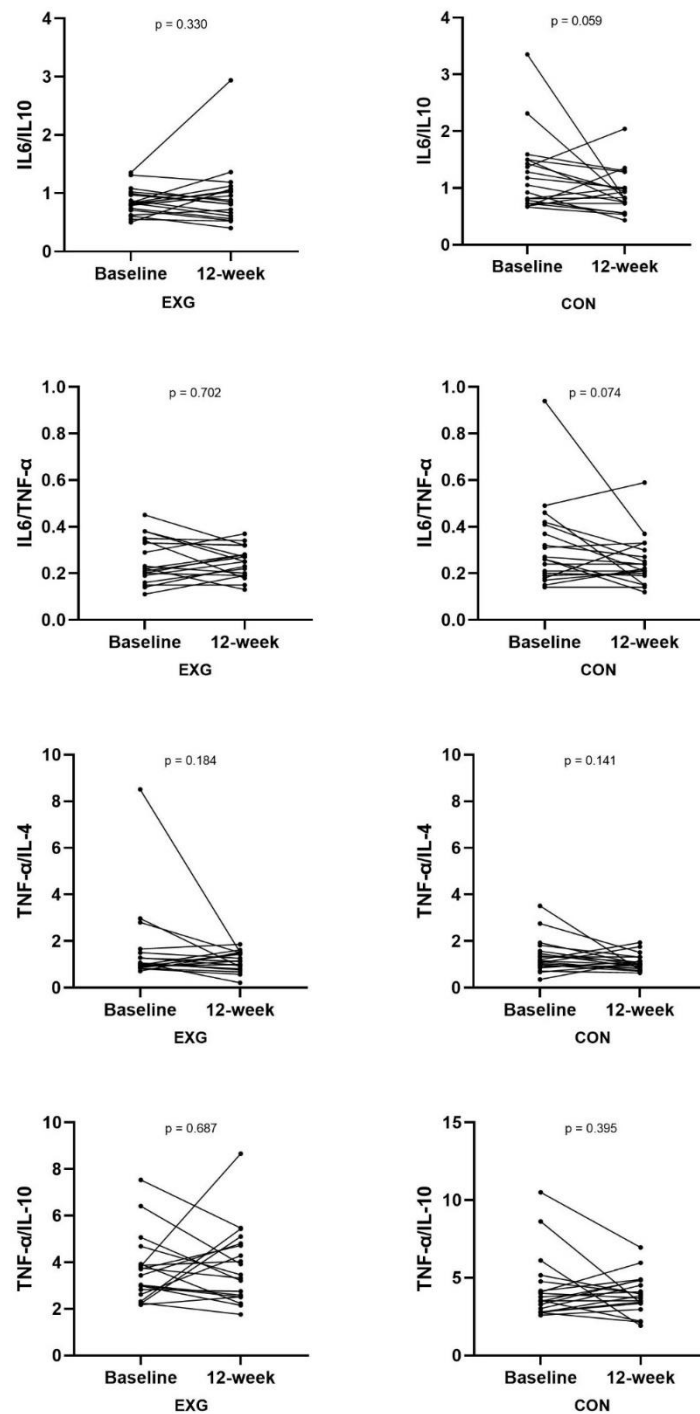


Figure 3. Effects of combined and progressive intradialytic training and usual care/control treatment on inflammatory balance evaluated by IL-6/IL-10, IL-6/TNF- α , TNF- α /IL-4, TNF- α /IL-10 ratios at baseline and 12-week follow-up.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the exercise and usual care/control groups.

	EXG (n=19)	CON (n=19)	p-value
Male/female (n)	13/6	9/10	0.189
Age	55.53±15.75	52.31±15.38	0.529
Weight pre-HD (Kg)	77.58±12.37	79.46±15.71	0.683
Dry weight (Kg)	75.66±11.93	77.73±15.46	0.646
BMI	26.44±3.10	28.27±4.59	0.156
HD time (month)	18.0 (8.0–82.0)	19.0 (7.0–72.0)	0.994
HD access - n (%)			1.000
Arteriovenous fistula	17 (89.47)	16 (84.21)	
Permcath	2 (10.53)	3 (15.79)	
Coexisting medical conditions - n (%)			
Hypertension	18 (94.74)	19 (100)	1.000
DM	6 (31.58)	3 (15.79)	0.447
Peripheral arterial disease	2 (10.53)	0 (0)	1.000
Heart failure	6 (31.58)	7 (36.84)	0.732
CKD aetiology - n (%)			0.931
Unknown	6 (31.58)	8 (40.1)	
Glomerulonephritis	5 (26.32)	5 (26.32)	
DM	4 (21.05)	2 (10.53)	
Autoimmune diseases	2 (10.53)	3 (15.79)	
Polycystic kidney disease	1 (5.26)	1 (5.26)	
Alport disease	1 (5.26)	0 (0)	

Note: Values as mean±SD or number (percent). EXG - exercise group. CON - Usual care/control group. BMI - body mass index. HD - hemodialysis. DM - diabetes mellitus. CKD - chronic kidney disease.

Table 2. Comparisons between exercise group (EXG) and usual care/control (CON) group.

	EXG (n=19)		CON (n=19)		IC intragroup EXG	IC intragroup CON
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		
CRP (mg/L)	5.90 (2.50–13.60)	5.30 (2.40–7.50)	2.10 (1.0–12.5)	3.10 (1.40–6.00)	(-11.65; 2.31)	(-9.48; 10.96)
IL-4 (pg/mL)	31.98 (27.19–38.65)	36.84 (28.43–41.12)	32.85 (27.77–40.90)	38.65 (29.66–45.18)	(-2.34; 16.63)	(-2.74; 9.43)
IL-6 (pg/mL)	8.80 (7.83–10.10)	8.37 (7.94–9.50)	9.93 (8.31–14.80)*	8.86 (7.88–9.61)*	(-0.85; 1.01)	(-5.33; -0.07)
IL-10 (pg/mL)	10.66 (9.61–12.08)	10.68 (8.52–13.48)	10.13 (9.06–12.49)	9.78 (8.90–12.98)	(-1.18; 1.75)	(-1.12; 2.16)
IL-17A (pg/mL)	52.89 (44.85–63.60)	49.32 (45.74–58.69)	62.26 (48.87–102.44)*	53.33 (45.29–59.58)*	(-6.99; 8.35)	(-44.08; -0.61)
TNF- α (pg/mL)	35.36 (28.61–42.17)	35.02 (30.11–44.08)	38.42 (30.59–47.90)	36.38 (30.59–45.24)	(-8.18; 5.86)	(-6.96; 4.68)
IFN- γ (pg/mL)	27.04 (25.78–28.34)	26.51 (25.93–27.79)	28.19 (26.44–31.15)*	27.09 (25.85–27.89)*	(-0.83; 1.22)	(-2.31; -0.38)
MCP-1 (pg/mL)	261.11 (230.37–292.15)	259.56 (237.20–300.84)	275.07 (239.37–318.22)	265.76 (239.37–306.12)	(-37.29; 26.71)	(-31.71; 21.35)
NO (μ M)	12.56 (8.55–15.83)	12.74 (9.60–16.57)	12.52 (10.21–15.63)	12.95 (8.70–18.82)	(0.96; 3.17)	(-1.60; 2.30)
VEGF (pg/mL)	20.48 (17.79–22.14)	20.08 (16.47–22.71)	22.45 (19.29–25.19)	23.01 (21.18–24.85)	(-1.48; 1.35)	(-0.91; 1.92)
sKlotho (pg/mL)	517.20 (450.51–553.75)	491.13 (426.16–596.77)	475.89 (367.51–515.37)	493.42 (430.28–570.24)	(-57.84; 58.19)	(-0.42; 103.16)
ROS	537.01 (480.41–619.50)	527.79 (397.66–640.14)	485.98 (333.17–604.83)*	507.31 (443.48–637.04)*	(-78.15; 171.05)	(0.61; 366.76)
TAC	1.36 (0.88–2.20)	1.53 (0.99–2.07)	1.47 (0.91–1.87)	1.38 (0.79–2.30)	(-0.57; 0.27)	(-0.34; 0.62)

Note: values as median and interquartile range. CRP - C-reactive protein. IL-4 - Interleukin-4. IL-6 - Interleukin-6. IL-10 - Interleukin-10. IL17A - Interleukin-17A. TNF- α - Tumoral necrosis factor-alpha. IFN γ - Interferon Gamma. MCP-1 - Monocyte chemoattractant protein-1. NO - Nitric oxide. VEGF - Vascular endothelial growth factor. sKlotho - Soluble klotho. ROS - Reactive oxygen species. TAC - Total antioxidant capacity.

* $p < 0.05$ between baseline and final values in each group.

Table 3. Comparisons between the exercise group (EXG) and the usual care/control group (CON) stratified by C-reactive protein.

	CRP <3mg/L				CRP ≥3mg/L			
	EXG (n=6)	CON (n=11)	p-value	Cohen	EXG (n=13)	CON (n=8)	p-value	Cohen
IL-4 (pg/mL)	0.15 (-1.27–2.27)	8.27 (-7.38–12.98)	0.126	0.329	3.26 (-0.65–12.29)	5.40 (-0.54–8.72)	0.583	0.083
IL-6 (pg/mL)	0.08 (-0.10–0.80)	-0.54 (-2.40–0.12)	0.360	0.143	0.70 (-1.19–1.13)	-1.22 (-5.66–0.59)	0.585	0.082
IL-10 (pg/mL)	2.61 (-2.49–3.48)	0.90 (-2.67–3.31)	0.655	0.052	-0.76 (-2.87–2.83)	0.05 (-2.51–3.23)	0.898	0.052
IL-17A (pg/mL)	0.67 (-8.26–6.58)	-4.46 (-19.87–1.00)	0.360	0.143	5.80 (-9.82–9.37)	-10.04 (-46.76–4.91)	0.585	0.082
TNF-α (pg/mL)	-1.94 (-15.14–18.65)	-1.33 (-20.83–10.75)	0.798	0.057	0.48 (-5.04–6.47)	1.06 (-9.40–8.89)	0.652	0.072
IFN-γ (pg/mL)	0.09 (-0.95–1.37)	-0.67 (-2.35–0.14)	0.224	0.220	0.73 (-1.48–1.35)	-1.13 (-3.55–0.97)	0.772	0.059
MCP-1 (pg/mL)	-8.84 (-69.99–84.98)	-6.05 (-94.91–48.97)	0.798	0.057	-2.17 (-22.97–29.49)	4.81 (-42.84–40.51)	0.652	0.072
NO (μM)	1.62 (0.47–4.83)	-1.69 (-2.55–2.76)	0.185	0.255	1.26 (-2.42–3.75)	2.01 (-3.68–4.28)	0.755	0.060
VEGF (pg/mL)	-0.71 (-2.45–4.53)	1.74 (-2.23–3.40)	0.586	0.082	-0.42 (-2.43– -0.10)	0.32 (-2.23–1.55)	0.642	0.073
sKlotho (pg/mL)	97.86 (-36.80–198.24)	61.51 (-50.99–150.35)	0.684	0.067	-24.35 (-141.53–35.33)	2.51 (-80.60–155.59)	0.867	0.053
ROS	7.68 (-190.44–321.57)	7.21 (-19.28–193.41)	0.715	0.064	8.09 (-54.34–82.72)	8.09 (-41.42–502.92)	0.188	0.254
TAC	0.06 (-0.19–0.28)	-0.12 (-0.50–1.16)	0.732	0.062	0.04 (-0.86–0.42)	-0.10 (-0.35–0.46)	0.568	0.085
IL-6/IL-10	-0.11 (-0.22–0.19)	-0.26 (-0.56–0.07)	0.842	0.054	-0.12 (-0.18–0.40)	-0.20 (-0.30–0.11)	0.713	0.064
IL-6/TNF-α	0.01 (-0.11–0.09)	-0.00 (-0.12–0.05)	0.748	0.061	-0.00 (-0.06–0.06)	-0.09 (-0.15–0.01)	0.818	0.056
TNF-α/IL-4	-0.02 (-0.58–0.62)	-0.33 (-0.75–0.44)	0.207	0.234	-0.15 (-0.59–0.18)	-0.12 (-0.50–0.21)	0.768	0.059
TNF-α/IL-10	-1.06 (-1.91–1.54)	-0.21 (-3.71–1.40)	0.971	0.050	-0.08 (-0.67–1.52)	0.47 (-0.53–0.70)	0.828	0.055

Note: delta values as median and interquartile range. CRP - C-reactive protein. IL-4 - Interleukin-4. IL-6 - Interleukin-6. IL-10 - Interleukin-10. IL-17A - Interleukin-17A. TNF-α - Tumoral necrosis factor-alpha. IFN-γ - Interferon Gamma. MCP-1 - Monocyte chemoattractant protein-1. NO - Nitric oxide. VEGF - Vascular endothelial growth factor. sKlotho - Soluble Klotho. ROS - Reactive oxygen species. TAC - Total antioxidant capacity.

6.3.2. Informações suplementares – Artigo 3

Table S1. Changes between follow-up and baseline moments in the exercise group and usual care group.

	EXG delta value (n=19)	CON delta value (n=19)	p-value	Effect size (d)
CRP (mg/L)	-0.70 (-6.10–1.20)	0.00 (-3.80–1.40)	0.488	0.105
IL-4 (pg/mL)	1.74 (-0.87–8.49)	6.89 (-3.70–9.72)	0.845	0.054
IL-6 (pg/mL)	0.49 (-0.76–1.08)	-0.54 (-3.46–0.16)	0.707	0.066
IL-10 (pg/mL)	-0.73 (-2.53–3.31)	0.88 (-2.51–2.86)	0.948	0.050
IL-17A (pg/mL)	4.02 (-6.25–8.93)	-4.46 (-28.57–1.34)	0.707	0.066
TNF- α (pg/mL)	0.48 (-7.29–6.81)	0.20 (-10.36–8.79)	0.602	0.081
IFN- γ (pg/mL)	0.63 (-1.22–1.21)	-0.74 (-2.64–0.19)	0.369	0.114
MCP-1 (pg/mL)	2.17 (-33.21–31.04)	0.93 (-47.18–40.04)	0.602	0.081
NO (μ M)	1.56 (-0.90–3.70)	0.00 (-2.84–2.60)	0.799	0.057
VEGF (pg/mL)	-0.42 (-2.09–0.06)	0.51 (-2.20–2.46)	0.257	0.202
sKlotho (pg/mL)	22.41 (-131.24–83.22)	18.75 (-50.76–128.61)	0.995	0.050
ROS	8.09 (-88.50–99.32)	3.29 (-37.96–177.28)	0.277	0.189
TAC	0.04 (-0.67–0.26)	-0.11 (-0.35–0.53)	0.493	0.103
IL-6/IL-10	-0.12 (-0.18–0.25)	-0.22 (-0.48–0.02)	0.503	0.101
IL-6/TNF- α	-0.00 (-0.10–0.06)	-0.00 (-0.14–0.02)	0.490	0.104
TNF- α /IL-4	-0.15 (-0.34–0.28)	-0.20 (-0.58–0.28)	0.882	0.052
TNF- α /IL-10	-0.42 (-1.22–1.36)	0.35 (-1.22–1.07)	0.892	0.052

Note: values as median and interquartile range. CRP - C-reactive protein. IL-4 - Interleukin-4. IL-6 - Interleukin-6. IL-10 - Interleukin-10. IL-17A - Interleukin-17A. TNF- α - Tumoral necrosis factor-alpha. IFN- γ - Interferon Gamma. MCP-1 - Monocyte chemoattractant protein-1. NO - Nitric oxide. VEGF - Vascular endothelial growth factor. sKlotho - Soluble klotho. ROS - Reactive oxygen species. TAC - Total antioxidant capacity.

7. CONCLUSÕES

Após uma avaliação dos desfechos físico-funcionais, função respiratória, perfil inflamatório, função endotelial e estado redox de indivíduos em HD antes e após um protocolo de exercícios intradialíticos combinados e progressivos de 12 semanas, conclui-se que houve uma melhora dos parâmetros relacionados a aptidão cardiopulmonar, a função respiratória e a força muscular periférica no GEI, enquanto o GC manteve esses parâmetros inalterados.

Além disso, os desfechos associados aos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de função endotelial e de estado redox se mantiveram estáveis no GEI enquanto o GC apresentou aumento do estado redox, detectado através da produção de ERO, e redução de interleucinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-17a e IFN- γ . Tendo em vista a manutenção do tratamento hemodialítico no grupo controle durante o período de acompanhamento (12 semanas), estes resultados podem ser considerados reações inflamatórias desreguladas, um estado comumente presente na DRC.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O projeto que resultou nesta tese foi delineado em 2014 para ser submetido a um edital da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que disponibilizaria verbas para pesquisas na área da nefrologia. Infelizmente este projeto não foi contemplado no edital, contudo, muitos benefícios foram alcançados mediante a sua realização. Além disso, o seu desenvolvimento proporcionou o contato de indivíduos sedentários em HD com o exercício físico.

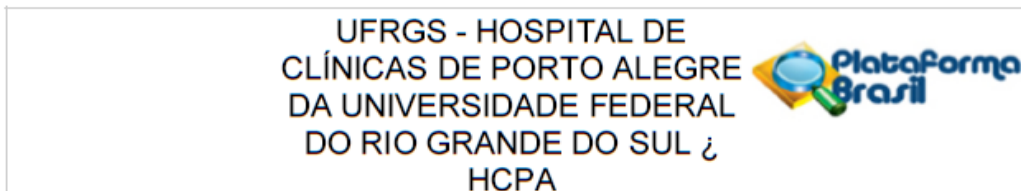
Durante esses últimos anos, presenciamos mudança nos hábitos de vida de muitos indivíduos que participaram desta pesquisa e isso deu início a um projeto de extensão vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFGS), colocando alunos do curso de fisioterapia em contato com esses indivíduos e com a prática do exercício intradialítico no Serviço de Nefrologia do HCPA. No ano de 2018, o projeto de extensão recebeu uma premiação no Salão de Extensão da UFRGS. Além disso, este estudo também possibilitou a

realização de outras duas dissertações de mestrado apresentadas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS, com desfechos transversais.

Ao longo destes anos, outros trabalhos foram desenvolvidos em paralelo explorando o exercício físico nos indivíduos em HD, porém com objetivos de avaliar o efeito do exercício aeróbico na fístula arteriovenosa. Motivo que resultou no intercâmbio de conhecimentos com outros colegas, assim como duas publicações sobre o tema.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO A – PARECER CIRCUNSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO DURANTE O TRATAMENTO INTRADIALÍTICO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pesquisador: Paula Maria Eidt Rovedder

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 40167014.3.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.095.486

Apresentação do Projeto:

Este trabalho se constituirá em um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado, multicêntrico, com análise de intenção de tratar, buscando avaliar os efeitos de um programa de exercício aeróbio intradialítico em pacientes com DRC submetidos ao procedimento de hemodiálise no Serviço de Nefrologia do HCPA e no Instituto de Doenças Renais (IDR).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos de um programa de exercício intradialítico, baseado em treinamento aeróbio, em pacientes com DRC, em tratamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no IDR, pelo período de 12 semanas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Será realizado um teste de exercício máximo, o qual você terá que caminhar em uma esteira que avalia o seu consumo (gasto) de oxigênio durante o exercício. Neste teste há risco de o paciente sentir algum desconforto e cansaço exacerbado. Durante todo o teste o paciente é monitorizado por um cardiologista ou outro médico responsável. Durante o teste o paciente poderá interromper

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL ç
HCPA



Continuação do Parecer: 4.095.486

o exercício a qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, falta de ar ou qualquer sensação de desconforto. No local do teste haverá pessoas responsáveis e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão seus batimentos cardíacos e oxigenação durante a realização de todo o teste. Existirá um torpedo de oxigênio no local do teste, caso seja necessário usá-lo para qualquer emergência. Será realizado um exame de sangue, um exame para avaliar a sua função pulmonar, um exame para avaliar sua função cardíaca, um teste de caminhada de seis minutos e um teste do degrau de seis minutos para avaliação da capacidade funcional, além de uma avaliação de força muscular de membros superiores, inferiores e dos músculos respiratórios. Todos esses testes serão monitorados para minimizar eventuais riscos como dor, desconforto ou cansaço. O paciente poderá interromper quaisquer dos testes ou exames se desejar.

Benefícios:

O treinamento físico já vem sendo estudado em pacientes com doença renal crônica e tem demonstrado benefícios referentes a qualidade de vida e funcionalidade. Durante a hemodiálise os pacientes permanecem um tempo ocioso e podem se beneficiar de atividade física nesse período, além disso não há na literatura registro de aumento da atividade física diária naqueles pacientes que desenvolvem exercício regular durante o tratamento intradialítico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda ao projeto com a seguinte justificativa:

Solicito a atualização dos dados grifados em cor amarela no projeto de pesquisa intitulado "EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO DURANTE O TRATAMENTO INTRADIALÍTICO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA".

O motivo para tal solicitação se dá devido a inclusão de um centro copartipante (Laboratório de Imunologia Celular e Molecular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA) devido a parceria realizada com o pesquisador colaborador Gilson Pires Dorneles, que realizará as análises sanguíneas de Interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF).

Será anexada a carta da coordenadora autorizando e disponibilizando o espaço físico e equipamentos necessários.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 4.095.486

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os documentos pertinentes para a avaliação da emenda.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda E2 submetida em 02/06/2020 aprovada. Inclui centro coparticipante.

Documento aprovado:

Projeto versão de 01/06/2020

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1569236_E2.pdf	02/06/2020 12:38:12		Aceito
Outros	Delegacao.pdf	02/06/2020 12:37:02	Francini Porcher Andrade	Aceito
Outros	EmendaUFCSPA.docx	01/06/2020 23:27:15	Francini Porcher Andrade	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaLaborUFCSPA.pdf	01/06/2020 23:20:29	Francini Porcher Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UFCSPA.doc	01/06/2020 23:20:00	Francini Porcher Andrade	Aceito
Outros	Emenda.docx	09/09/2019 17:29:56	Francini Porcher Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLENOVO.doc	27/08/2019 20:07:47	Francini Porcher Andrade	Aceito
Outros	ANEXO C - KDQOL SF.pdf	05/02/2015 21:37:38		Aceito
Outros	Novo - ANEXO B - IPAQ.pdf	05/02/2015 21:34:20		Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 4.095.486

Outros	Carta Resposta ao Termo Circunstanciado CEP.doc	05/02/2015 21:03:33		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.jpg	11/12/2014 23:08:07		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Junho de 2020

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

9.3. ANEXO C – ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	.
7	Muito intensa
8	.
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

10. APENDICES

10.1. APÊNDICE A – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo intitulado “*Efeitos de um Programa de Exercício Intradialítico Aeróbico em Pacientes com Doença Renal Crônica*”, cujo objetivo é avaliar os efeitos de um programa de exercício realizado durante a sessão de diálise, baseado em treinamento aeróbico, em pacientes com Doença Renal Crônica, submetidos ao procedimento de hemodiálise no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Neste estudo, você realizará testes de avaliação física em dois momentos da pesquisa, sendo 4 encontros no início do estudo e 4 encontros após 12 semanas, conforme descritos abaixo.

Os encontros serão agendados nos dias em que você já possui a sessão de hemodiálise marcada, e ocorrerão antes das sessões.

No primeiro encontro, será realizado um exame para avaliar a função pulmonar (espirometria), onde você terá que realizar manobras respiratórias (inspirar todo o ar e expirar lenta ou rapidamente), além de uma avaliação de força muscular de membros superiores, inferiores e dos músculos respiratórios. Para avaliar a força muscular serão utilizados aparelhos que mostrarão o quanto de força você faz para fechar a mão, para esticar as pernas e para inspirar e expirar o ar. Além disso, também será realizado um teste de exercício máximo, o qual você terá que caminhar em uma esteira, utilizando uma máscara (fluxômetro) que ficará fixada por um elástico externamente no seu rosto para que você respire nela, a qual avalia o seu consumo (gasto) de oxigênio durante o teste de exercício. O teste é de fácil realização e capaz de fornecer informações sobre a sua resistência física e respiratória.

No segundo encontro será realizado um ecocardiograma com doppler, sendo este um exame não invasivo e que não emite radiação, utilizado para avaliar a função cardíaca, não havendo riscos conhecidos ao paciente. Para a sua realização é utilizado um ultrassom sobre o tórax, o qual capta as imagens do coração. Além disso, você também realizará um teste de caminhada de seis minutos, onde você irá caminhar por seis minutos em um corredor de 30 metros. Haverá informações padronizadas a cada minuto para informar o andamento do teste. Será medida a sua pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência respiratória e frequência cardíaca antes e ao final dos seis minutos.

No terceiro encontro será realizado um teste do degrau de seis minutos, onde você terá que subir e descer de um degrau durante seis minutos. Antes e depois do teste também serão medidas a sua pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência respiratória e frequência cardíaca. Neste mesmo encontro também serão aplicados dois questionários para avaliar sua qualidade de vida e o impacto da atividade física sobre as suas atividades de vida diária.

No quarto encontro será realizado um teste de levantar e sentar de 5 repetições. Neste teste você irá levantar e sentar em uma cadeira por 5 vezes com os pés descalços e o objetivo será realizar as 5 repetições o mais rápido possível.

Para realizar os exames e os testes não é necessário nenhum procedimento invasivo e cada encontro irá durar aproximadamente 60 minutos.

Você poderá solicitar que qualquer um dos testes explicados acima ou questionário seja interrompido a qualquer momento caso você ache que não tenha condições de finalizá-lo por falta de ar ou cansaço, ou ainda caso se sinta desconfortável em responder a alguma pergunta. No local dos testes haverá pessoas capacitadas e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão seus batimentos cardíacos e oxigenação durante a realização de todos os testes. Existirá um torpedo de oxigênio no local do teste, caso seja necessário usá-lo para qualquer emergência. Estas mesmas condições serão oferecidas para a realização de todos os testes de exercício que serão realizados e estão descritos acima.

Depois da realização de todos os testes físicos, você também permanecerá por uma semana utilizando um aparelho na cintura, que se chama pedômetro, este aparelho será entregue pela equipe de pesquisa a fim de medir seu número de passos em um dia e em uma semana. Depois de uma semana, o aparelho deve ser retornado para a equipe de pesquisa.

Após esses testes, você realizará exame de sangue, que será coletado da própria linha arterial do aparelho de hemodiálise, para verificar valores padrão de hemograma (colesterol, albumina, creatinina, ferro, alanina, fibrinogênio, TNF α , PCR, IL-6) e irá participar de um sorteio. Neste sorteio você poderá ser incluído em um grupo de pacientes que realizará um programa de exercício aeróbio durante a hemodiálise por um período 12 semanas (Grupo Intervenção) ou ser incluído em um grupo de pacientes que continuará realizando a hemodiálise sem exercício (Grupo Controle). Nem você ou o pesquisador poderão escolher em qual dos grupos você vai ficar, bem como não é possível trocar de grupo em nenhum momento do estudo.

Se você for sorteado para o Grupo Controle, você apenas realizará novamente os testes após 12 semanas e manterá normalmente a sua rotina de atendimentos no Serviço. O grupo controle é necessário para que possamos comparar se a intervenção proposta pelo estudo, neste caso o exercício, irá apresentar um benefício para os pacientes.

Se você for sorteado pra o Grupo Intervenção você irá realizar pedaladas em um cicloergômetro (pedais portáteis), 3 vezes semanais, por um período de 12 semanas. O exercício sempre terá início na segunda hora de hemodiálise, com duração de 30 minutos. Você é quem irá determinar a intensidade do exercício mediante a apresentação de uma tabela numerada de 1 à 10, onde você terá que pedalar com uma intensidade que você considere entre intensa e muito intensa (6 e 7).

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar ou desistir da participação, isto não implicará em nenhum tipo de prejuízo ao participante. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e você não terá custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso a intervenção do estudo (o exercício proposto para o Grupo Intervenção) resultar em benefícios aos pacientes, os indivíduos sorteados para o Grupo Controle também poderão optar por realizar o programa de exercício aeróbio através do cicloergômetro durante 12 semanas após o término do estudo.

O estudo contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

Caso você tenha dúvidas ou solicite esclarecimento, entrar em contato com o pesquisador responsável professora Doutora Paula Maria Eidt Rovedder pelo telefone (51) 3308-5885 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-7640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome do Participante _____ Assinatura _____

Nome do Pesquisador _____ Assinatura _____

Porto Alegre, ____/____/____

10.2. APÊNCICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

Data: ___/___/___ Pré: () Pós: ()
 Nome: _____ N: DRC _____
 Profissão: _____ Prontoário: _____ Telefone: _____
 Altura: _____ IMC: _____
 Peso pré-HD: _____ Peso pós-HD: _____
 Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
 Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ anos
 Etnia: (1) Caucasiano (2) Preto (3) Pardo (4) Amarelo
 Data de início da HD: ___/___/___ Tempo em HD: _____ meses
 Acesso vascular: (1) FAV (2) Cateter
 Causa da DRC: (1) DM (2) Doença autoimune: _____
 (3) Glomerulonefrite (4) Síndrome de Alport
 (5) Doença renal policística (6) Desconhecida
 (7) Outras: _____
 História prévia de Transplante Renal: (1) Sim (2) Não
 Comorbidades: _____
 Tabagismo: (1) Sim (2) Não (3) Ex-tabagista desde: _____
 Tempo de fumo: _____
 Medicações em uso: _____
 PA de repouso: _____/_____ PA pós TECP: _____/_____
1-RM quadríceps (intervalo de 1 minuto): _____

Pmáx: (intervalo 1 minuto - variação <10%)

1 ^a
2 ^a
3 ^a

PEmáx:

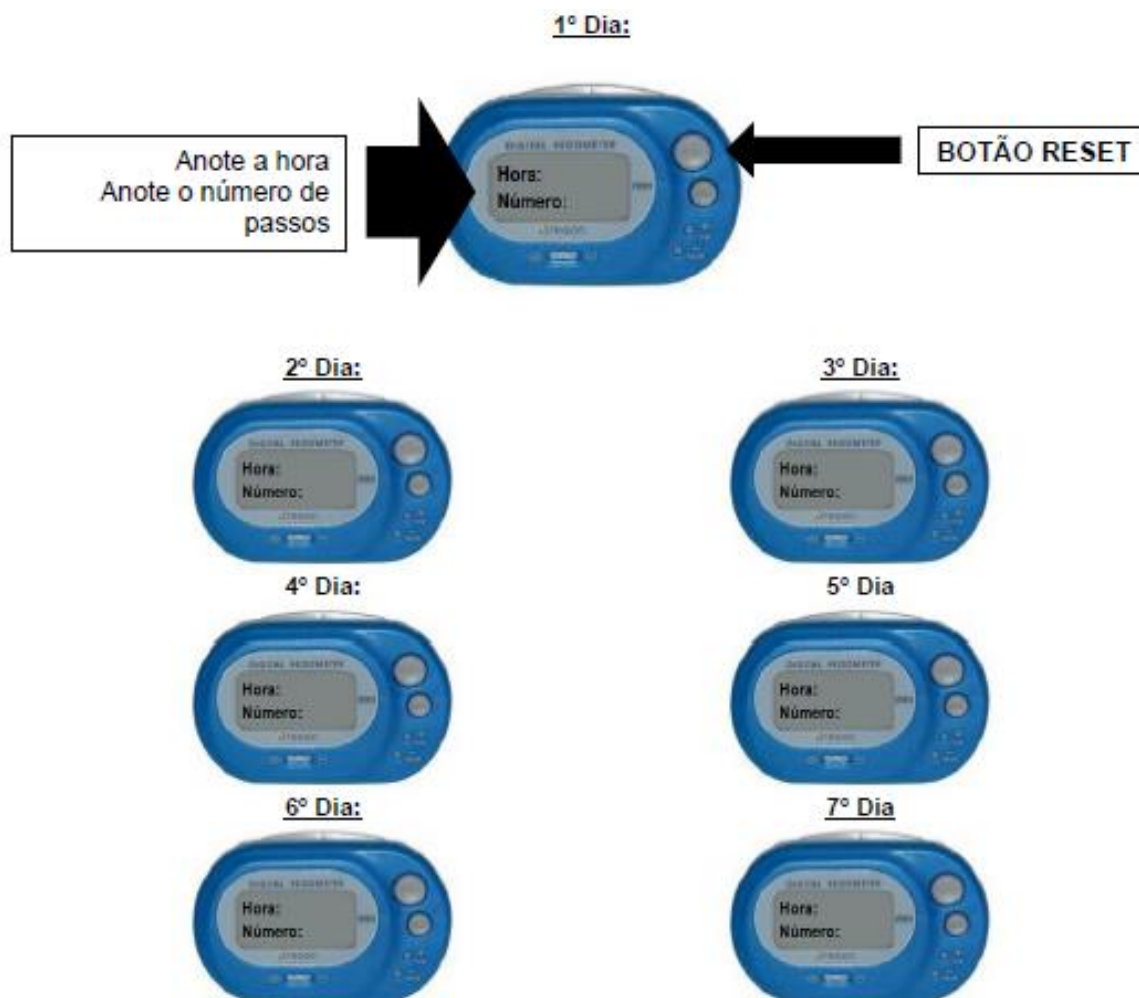
1 ^a
2 ^a
3 ^a

Espirometria: (variação <150mL)

	1 ^a medida	2 ^a medida	3 ^a medida
CVF			
%CVF			
VEF ₁			
%VEF ₁			
PFE			
%PFE			

10.3. APÊNCICE C – PEDÔMETRO

- a) Aperte o botão **RESET** ao acordar.
- b) Coloque na cintura assim que levantar da cama, deixando-o para fora da calça, na parte da frente. Cuidado ao ir ao banheiro, pois o mesmo pode cair ao chão.
- c) Retire apenas para dormir e tomar banho. Após o banho, coloque-o novamente na cintura.
- d) Antes de dormir, registre na figura abaixo, os números que irão aparecer no visor do aparelho.
- e) Após o registro, aperte o botão **RESET**.
- f) Evite apertar o botão menor (dist), caso isso aconteça, espere 5 segundos e aperte novamente, pois assim aparecerá o número de passos, ao invés da medida em quilômetros (Km).



OPEN Effects of intradialytic exercise on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Francini Porcher Andrade^{1,4*}, Patrícia de Souza Rezende^{2,4}, Tatiane de Souza Ferreira¹, Gabrielle Costa Borba¹, Alice Mânica Müller^{1,4} & Paula Maria Eidt Rovedder^{1,2,3,4*}

Patients with chronic kidney disease show poorer functional and cardiorespiratory capacity than healthy individuals, and these impairments result in sedentarism. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the effects of different intradialytic exercise protocols on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease patients. The primary outcome was peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and the secondary outcomes were exercise duration and ventilation in the cardiopulmonary test. The quality of the evidence was evaluated using the GRADE guidelines. Seven studies with a total of 124 participants met the inclusion criteria. Compared to the non-exercise group, the exercise group improved in mean VO_{2peak} (MD 4.06 [IC 0.81; 7.31]). In a separate analysis according to exercise modality, aerobic exercise plus strength training performed better than aerobic exercise alone (MD 5.28 [IC 3.90; 6.66]). In the exercise group, both exercise tolerance values (MD 3.10 [IC 1.70; 4.51]) and ventilation values in the cardiopulmonary test were better than those of the control group (MD 13.10 [IC 7.12; 19.09]). Thus, intradialytic exercise protocols can improve cardiopulmonary function, exercise tolerance and ventilatory efficiency in chronic kidney disease patients.

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a slow, progressive and irreversible loss of renal function, causing metabolic and hydroelectrolytic imbalances. The prevalence of CKD has been increasing in recent years and, in most cases, its diagnosis is late, when renal replacement therapy is necessary through peritoneal dialysis, hemodialysis or renal transplantation¹.

CKD patients who undergo hemodialysis have poorer functional capacity, which is related to deconditioning and low tolerance for physical activity². Sedentary behavior is either the cause or consequence of disease progression, and poor functional capacity is associated with increased mortality³.

Multiple systems, including cardiovascular and respiratory function, are impaired in CKD patients on dialysis, which is induced by complications such as accumulated uremic toxins and other impurities, volume overload from fluid retention, anemia from lack of erythropoietin production and hyperparathyroidism. This is due to both hemodialysis treatment (e.g. immobility and post-dialysis fatigue) and the disease itself (uremic neuro and myopathy, anemia, cardiovascular abnormalities and electrolyte imbalance)^{4,6}.

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in CKD, with nearly double the incidence of the general population⁷. Moreover, CKD patients with cardiovascular comorbidities have shown progressive worsening in functional capacity⁸. Respiratory complications are also common, such as interstitial pulmonary edema and restrictive spirometric patterns⁹.

¹Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, postcode 90040-060, Brazil. ²Physiotherapy Course, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, postcode 90040-060, Brazil. ³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, postcode 90035-903, Brazil. ⁴These authors contributed equally: Francini Porcher Andrade, Patrícia de Souza Rezende, Alice Mânica Müller and Paula Maria Eidt Rovedder. *email: fran_porcher@hotmail.com; larove_@hotmail.com

The cardiopulmonary exercise test (CPET) can be used to objectively determine functional capacity, which involves the pulmonary and cardiovascular systems. The peak oxygen consumption (VO_{2peak}) value obtained in the CPET defines a person's functional aerobic capacity and has become the gold standard for cardiopulmonary fitness⁹. Studies show that VO_{2peak} values greater than 17.5 ml/min/Kg are predictors of survival in CKD patients, indicating that it is essential to evaluate both functional capacity and its evolution with the CPET in these patients¹⁰.

The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) on the effects of different intradialytic exercise protocols on cardiopulmonary capacity in CKD patients. Our meta-analysis expands the results by assessing the patients' cardiopulmonary function, which often is ignored in this population.

Methods

This systematic review and meta-analysis of RCTs is registered with the International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (number CRD42019119212) and followed the PRISMA Statement and the Cochrane Collaboration recommendations¹¹.

Eligibility criteria. The review included RCTs that involved chronic renal failure patients who underwent intradialytic exercise protocols, evaluated VO_{2peak} (mL/kg/min or liters) through cardiopulmonary testing, and featured a control group.

The exclusion criteria were pediatric populations, modified drug regimens, or not using a maximal exercise test to obtain VO_{2peak} .

The primary outcome measure was VO_{2peak} in mL/kg/min; the secondary outcome measures were exercise duration and ventilation in the cardiopulmonary test.

Search strategy. The studies were found through a systematic search of MEDLINE (accessed through PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and EMBASE, in addition to a manual search of the references in published studies on the subject. No publication date or language restrictions were set. The PubMed search included clinical trials, controlled clinical trials and randomized controlled trials, the Cochrane search included trials, and the EMBASE search included randomized controlled trials. Studies were eligible if they were published from the beginning of the databases until September 2018 and involved the following descriptors or synonyms: "Renal Insufficiency Chronic", "Exercises", "Physical Activity", "Cardiopulmonary Exercise Tests". The search strategy is shown in the Supplementary Information.

Study selection and data extraction. The titles and abstracts of all articles identified in the search strategy were independently evaluated by two investigators (E.P.A. and T.S.F.), strictly adhering to the inclusion and exclusion criteria. For articles that did not provide enough information in the titles and abstracts, a full-text assessment was performed by the same investigators. Disagreements over inclusion were resolved by consensus among the investigators and an independent third reviewer (A.M.M.).

Two investigators (E.P.A. and T.S.F.) performed the data extraction independently using standardized forms. The primary extracted endpoint was peak VO_2 (mL/kg/min and liters) and the secondary outcomes were cardiopulmonary test duration and peak ventilation in the cardiopulmonary test. The structured data collection form included the following study characteristics: country in which the study was conducted, date of enrollment, study design, study setting, and patient population features. The extracted numerical data included: number of patients in each study, number of patients in each group, VO_2 delta value (mL/kg/min and liters), cardiopulmonary test duration delta value, delta value of peak ventilation in the cardiopulmonary test, and the exercise modality, frequency and duration.

Risk of bias assessment. The studies' methodological quality was evaluated independently and descriptively by the same two reviewers based on Cochrane Collaboration recommendations¹¹. The following items were evaluated: random sequence generation, allocation concealment, patient blinding, blinding of therapists and outcome assessors, intention-to-treat analysis, and description of losses and exclusions. If any of these items were not clearly described, they were considered not informed. Intention-to-treat analysis was defined as confirmation in the study assessment that the number of randomized participants and the number of analyzed participants were identical. Quality assessment was performed independently by two reviewers (E.P.A. and T.S.F.). The dates are shown in Table 1 - Supplementary Information.

Summary of evidence: GRADE criteria. The quality of the evidence was evaluated according to Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. For each specific outcome, the quality of evidence was based on five factors: (1) risk of bias; (2) inconsistency; (3) indirectness; (4) imprecision; and (5) publication bias. The GRADE approach resulted in four levels of quality of evidence: high, moderate, low and very low, and was performed at <https://gdt.gradepro.org/app/>. The data are shown in Table 2 - Supplementary Information.

Data analysis. Binary outcomes for each trial were expressed as odds ratios and 95% confidence intervals. The data from all trials were pooled as appropriate using a fixed effect model and a random effects model. Meta-analysis was performed for all outcomes in R version 3.5.0. When the standard deviation of the mean was not available, the standard error of the mean was used for the meta-analysis. The studies compared exercise training groups and control groups that did not exercise. The inconsistency test (I^2) was used to assess heterogeneity among the studies; values $\geq 50\%$ indicated high heterogeneity.

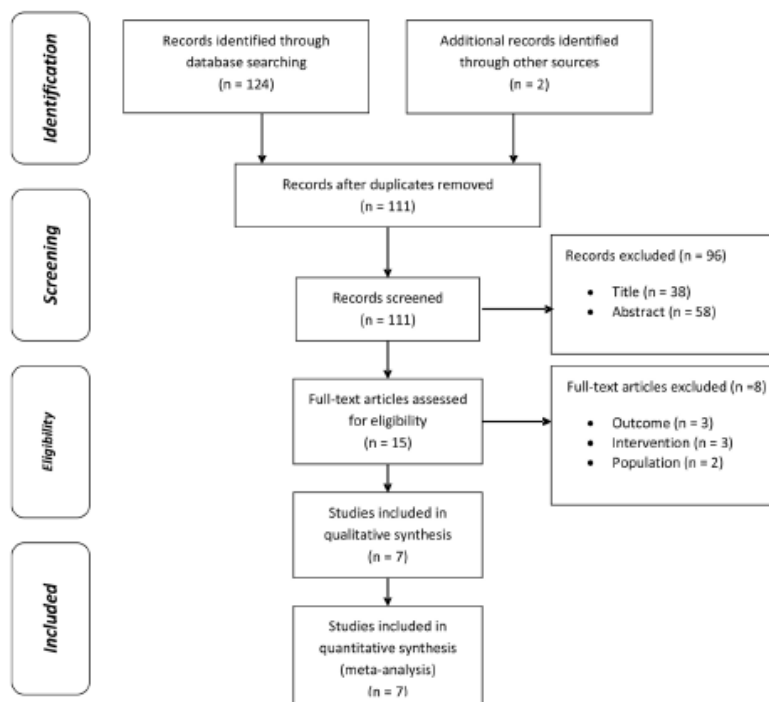


Figure 1. Study selection flowchart.

Results

Study selection. Figure 1 presents a flowchart of the included studies. A total of 126 studies were initially selected through the PubMed, EMBASE, and Cochrane database searches and the manual search. After removing fifteen duplicate publications, 111 studies remained, of which 39 were excluded after assessing the title and 58 after assessing the abstract. Fifteen studies remained for full text review, of which seven were included and meta-analyzed.

Seven studies were included in the meta-analysis. Figure 1 shows the study selection flowchart.

To define the intensity of the exercise protocol, the majority of the studies used the Borg Scale, which is the most appropriate instrument for CKD patients. Only two studies used the cardiopulmonary exercise test to determine the training intensity, which should be considered unreliable for this population due to the fact that beta-blocker drugs, which are widely used by these patients, interfere in the maximum heart rate. These authors did not explain how they obtained a workload of 55–60% peak power^{12,13}.

All studies began the exercise protocol within two hours of hemodialysis to avoid cardiovascular instability.

The seven studies, published between 2008 and 2015, involved 243 patients from Brazil, France and Greece: 125 in the exercise group and 118 in the control group. The studies included a majority of males: 79 men in the exercise group and 74 in the control group, compared to 46 women in the exercise group and 44 in the control group. Table 1 shows the details of the included studies and their samples.

All analyses were performed using the delta values. The heterogeneity of the VO_{2peak} delta values (mL/kg/min) was significant ($I^2 = 88\%$, $r^2 = 16.2243$, $p < 0.01$). However, despite the high heterogeneity, there were significant differences between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 2.27 [IC 1.24; 3.31]) and in the random effects model (MD 4.06 [IC 0.81; 7.31]), demonstrating that exercise during hemodialysis can benefit physical functioning (Fig. 2).

Separate analysis according to exercise modality was also performed (aerobic exercise only or aerobic exercise plus strength training). There was a significant difference in VO_{2peak} mL/kg/min value for aerobic exercise only in the fixed effect model (MD -1.64 [IC -3.21; -0.07]), with high and significant heterogeneity ($I^2 = 87\%$, $r^2 = 30.42$, $p < 0.01$) (Fig. 3).

Benefits to cardiopulmonary capacity were also found in studies that combined aerobic exercise and strength training, and these results were significant in both models (fixed and random effects), with similar values in fixed effect and random effects models (MD 5.28 [IC 3.90; 6.66]). The heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$, $r^2 = 0$, $p = 0.96$) (Fig. 4).

There was a significant difference in cardiopulmonary test duration (in minutes) between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 2.74 [IC 1.90; 3.57]) and the random effects model (MD 3.10 [IC

Author	Country	Follow-up	Group	N	Exercise modality	Frequency	Intensity	Exercise time	Time on dialysis	Age	Sex (male)
Groussard <i>et al.</i> (2015)	France	3 months	E	8	Intradialytic cycle training	3 times/week for 3 months	55–60% of peak power output	30 min	36.6 ± 8.2*	68.4 ± 3.7	5
			C	10	Regular dialysis treatment				41.2 ± 8.1*	66.5 ± 4.6	7
Reboredo <i>et al.</i> (2011)	Brazil	12 weeks	E	12	Intradialytic cycle training	3 times/week for 12 weeks	Modified Borg scale (between 4–6)	35 min	3.3 ± 3.4*	50.7 ± 10.7	5
			C	12	Regular dialysis treatment				4.8 ± 4.4	42.2 ± 13	5
Kouidi <i>et al.</i> (2010)	Greece	1 Year	E	24	Cycling training and strength training	3 times/week for 1 year	Borg scale (between 11–13)	60–90 min	6.1 ± 4.6*	46.3 ± 11.2	14
			C	20	Regular dialysis treatment				6.3 ± 4.9*	45.8 ± 10.9	12
Kouidi <i>et al.</i> (2009)	Greece	10 months	E	30	Cycling training and strength training	3 times/week for 10 months	Borg scale (between 11–13)	60–90 min	6.3 ± 3.7*	54.6 ± 8.9.5	18
			C	29	Regular dialysis treatment				6.2 ± 3.9*	53.2 ± 6.1	16
Ouzouni <i>et al.</i> (2008)	Greece	10 months	E	19	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 10 months	Borg scale (between 13–14)	60–90 min	7.7 ± 7.0*	47.4 ± 15.7	14
			C	14	Regular dialysis treatment				8.6 ± 6.0*	50.5 ± 11.7	13
Petraki <i>et al.</i> (2008)	Greece	7 months	E	22	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 10 months	13 at Borg scale	90 min	76.32 ± 7.0*	50.05 ± 3.2	15
			C	21	Regular dialysis treatment				10.5 ± 15.1*	50.52 ± 14.4	17
Konstantinidou <i>et al.</i> (2002)	Greece	6 months	E	10	Cycling training, strength training and flexibility	3 times/week for 6 months	Approximately 70% of HRmax	60 min	77 ± 66*	48.3 ± 12.1	8
			C	12	Regular dialysis treatment				79 ± 86*	50.2 ± 7.9	4

Table 1. Detailed characteristics of the included studies. Legend: E: experimental group; C: control group, *time on dialysis in month; †time on dialysis in year.

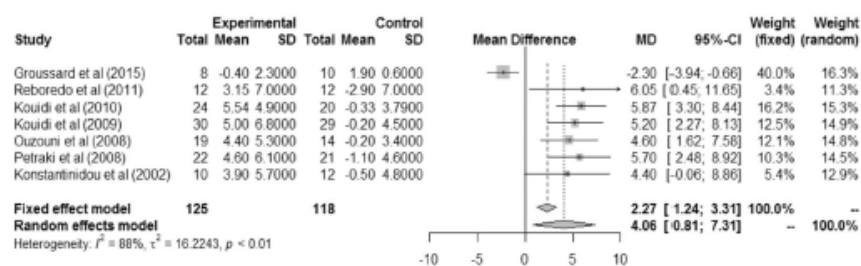


Figure 2. Difference in VO_{2peak} mL/kg/min between pre- and post-intervention.

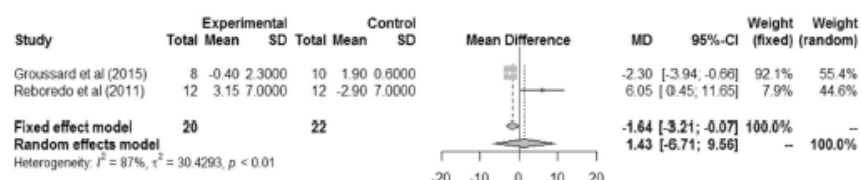


Figure 3. Difference in VO_{2peak} mL/kg/min between intervention and control groups in patients who performed aerobic exercise alone.

1.70; 4.51]), with non-significant heterogeneity ($I^2 = 56%$, $r^2 = 1.0958$, $p = 0.08$). These results demonstrate that an exercise protocol during hemodialysis leads to greater exercise tolerance (Fig. 5).

There was a significant difference in ventilation (in liters) during the cardiopulmonary test between the exercise and control groups in the fixed effect model (MD 13.54 [IC 9.26; 17.82]) and the random effects model (MD 13.10 [IC 7.12; 19.09]), with non-significant heterogeneity ($I^2 = 42%$, $r^2 = 15.2481$, $p = 0.16$). This result highlights the importance of intradialytic exercise for pulmonary ventilation (Fig. 6).

Based on the GRADE criteria, the quality of the included studies ranged from very low to low. Of the included studies, 100% presented adequate sequence generation, 14% reported allocation concealment, 14% reported blinded assessment of outcomes and 100% described losses to follow-up and exclusions. The quality and the risk of bias assessments are provided in the Supplementary Information.

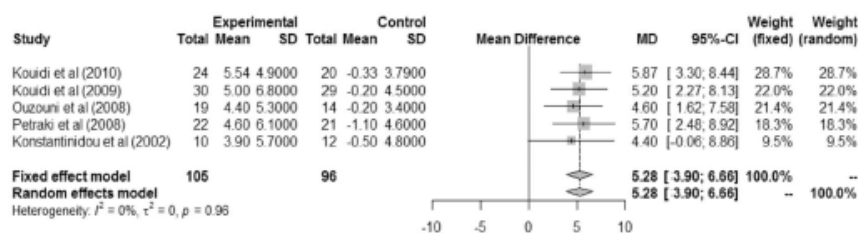


Figure 4. Difference in VO_{2peak} mL/kg/min between intervention and control groups in patients who performed aerobic exercise and strength training.

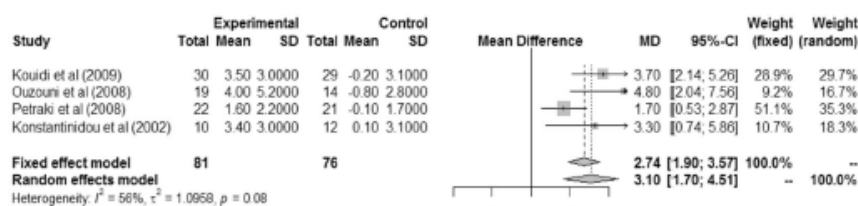


Figure 5. Difference in cardiopulmonary test duration (in minutes) between intervention and control groups.

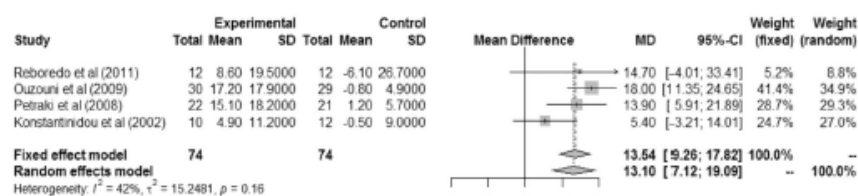


Figure 6. Difference in ventilation between pre- and post-intervention or between intervention and control groups.

Discussion

This systematic review with meta-analysis of RCTs indicates that interventions combining intradialytic aerobic exercise and strength training effectively increase cardiopulmonary capacity and exercise tolerance. There were also significant results for ventilation during CPET (in liters), demonstrating that exercise during hemodialysis can benefit the physical functioning of these patients.

The effects of intradialytic exercise were studied because this modality has better adherence among CKD patients than protocols performed outside hemodialysis centers¹⁴. Our meta-analysis demonstrates the benefits of intradialytic exercise and expands its results with a more thorough analysis of cardiopulmonary function in CKD patients^{15–17}.

VO_{2peak} is the main evaluation parameter of cardiopulmonary function. It is considered the gold standard for evaluating cardiopulmonary fitness and directly assesses aerobic capacity. Using submaximal exercise protocols to assess cardiopulmonary function is unreliable, since they are limited by physiological mechanisms and methodological inaccuracies. The main determinants of VO_{2peak} are genetic factors, age, sex, body composition and greater activation of the neuromuscular mechanism, which can be improved through physical training⁸. Moreover, VO_{2peak} is inversely linked with cardiovascular risk and all-cause mortality¹⁸.

The results of this review showed that intradialytic exercise three times a week for at least three months led to a significant increase in VO_{2peak} , despite the high and significant heterogeneity of the included studies.

The low cardiopulmonary capacity of hemodialysis patients has a number of causes, including anemia, muscular atrophy, cardiac dysfunction due to hypervolemia, metabolic disorders, reduced cardiac response to exercise and physical deconditioning¹⁹.

The effects of exercise on aerobic capacity in end-stage renal disease are related to important cardiovascular outcomes, as well as to improved cardiac performance and output. Thus, the maximal cardiopulmonary stress test could be a useful approach for risk stratification in CKD patients, providing prognostic information and predicting survival^{10,18}.

In the stratified analysis according to training modality, intradialytic aerobic exercise alone did not significantly alter VO_{2peak} values in the random effects model. This corroborates the results of Groussard *et al.* (2015), whose aerobic exercise group showed improvement only in the submaximal exercise test¹². This finding shows that aerobic exercise alone may only benefit activities of daily living in these patients and not cardiopulmonary fitness.

However, Sheng *et al.* (2014) found contrary results, i.e. that aerobic exercise alone can improve VO_{2peak} ¹⁵. Their review included studies by Van Vilsteren *et al.* (2005), Painter *et al.* (2002) and Koufaki *et al.* (2002), which were excluded from this meta-analysis due to methodological biases, such as obtaining VO_{2peak} with a submaximal test²⁰ and altered drug regimens²¹, as well as for allocating patients who underwent peritoneal dialysis and hemodialysis in the same group²². Moreover, in Vilsteren *et al.* (2005) only aerobic training occurred during dialysis; strength training was performed during the pre-hemodialysis period²³.

The meta-analysis of studies that combined intradialytic aerobic exercise and strength training revealed more relevant and favorable results regarding VO_{2peak} improvement. The results were significant in both models (fixed and random effects). Gomes Neto *et al.* (2018), whose meta-analysis also included a stratified analysis according to training modality in a random effects model, found similar results to the present study, although they also included studies by Painter *et al.* (2002) and Van Vilsteren *et al.* (2005)^{17,24,25}.

Strength training helps improve the oxidative capacity of muscle due to increased oxygen use, which contributes to less muscle fatigue and, consequently, greater exercise tolerance^{9,10,23}. Moreover, any exercise modality can improve nutrition and blood flow to the muscles, as well as increase circulation from small vessels to more central vessels, contributing to a greater clearance of blood metabolites during hemodialysis²⁶.

Our findings demonstrated that a combination of aerobic exercise and strength training can increase exercise tolerance time, since the meta-analysis included four studies that evaluated the duration of cardiopulmonary exercise testing and found significant results. The studies that used aerobic training alone prevented a similar analysis due to lack of data. However, Reboredo *et al.* (2011), who used aerobic training alone, found a significant increase in constant work-rate test time, which is considered as important as increased VO_{2peak} itself⁶.

Groussard *et al.* (2015) reported that greater increases in VO_{2peak} are related to training duration, and more significant changes were found in studies with exercise protocols of at least six months¹². The training duration of most studies included in the present meta-analysis was longer than six months, which corroborates this statement.

The positive effects of intradialytic exercise on VO_{2peak} were verified through the pulmonary ventilation values obtained during the maximum cardiopulmonary stress test. These results demonstrated the reduced ventilatory work of hemodialysis patients who exercised²⁵.

Pulmonary ventilation increases linearly with VO_{2peak} and reflects the demand, in liters per minute, of the volume of air forced in and out of the lungs during the maximal cardiopulmonary stress test. Ventilatory demand is influenced by an individual's degree of physical deconditioning⁹.

Intradialytic exercise protocols are prescribed to improve the physical fitness of hemodialysis patients. Increased pulmonary ventilation is associated with cardiac performance, which influences the strength of the muscles involved in this mechanism, improving the respiratory system's efficiency and, consequently, contributing to improved cardiopulmonary fitness²⁵.

As a study limitation, we point out the low or very low quality of evidence of the included RCTs according to the GRADE evaluation.

Conclusions

We can conclude that intradialytic exercise protocols can improve cardiopulmonary function, exercise tolerance and ventilatory efficiency in CKD patients, although a combination of aerobic and resistance training offers greater benefits.

Data availability

All data generated or analyzed during this review are included in this published article (and its Supplementary Information files). The authors authorize the use of data for Scientific Reports.

Received: 25 March 2019; Accepted: 4 November 2019;

Published online: 05 December 2019

References

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850–86. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005> (2012).
2. Roxo, R. S. *et al.* Impact of neuromuscular electrical stimulation on functional capacity of patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J J Bras Nefrol.* 38(3), 344–350. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160052> (2016 Jul-Sep).
3. Howden, E. J. *et al.* Cardiopulmonary fitness and cardiovascular burden in chronic kidney disease. *J Sci Med Sport.* 18(4), 492–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsms.2014.07.005> (2015 Jul).
4. El-Deen, H. A. B., Alnazi, F. S. & Ahmed, K. T. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary functions and strength training in sedentary hemodialysis patients. *J Phys Ther Sci.* 30(3), 424–427. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.424> (2018 Mar).
5. Kovelis, D. *et al.* Pulmonary function and respiratory strength training in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Bras Pneumol.* 34(11), 907–12 (2008 Nov).
6. Reboredo, M. M. *et al.* Constant work-rate test to assess the effects of intradialytic aerobic training in mildly impaired patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 92(12), 2018–24. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.07.190> (2011 Dec).
7. Rossi, A. P., Burris, D. D., Lucas, F. L., Crocker, G. A., Wisseman, J. C. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 9(12), 2052–8. [https://doi.org/10.2215/CJN.11791113\(2014\)Dec5](https://doi.org/10.2215/CJN.11791113(2014)Dec5).
8. Krishnasamy, R. *et al.* Association between left ventricular global longitudinal strain, health-related quality of life and functional capacity in chronic kidney disease patients with preserved ejection fraction. *Nephrology (Carlton).* 21(2), 108–15. <https://doi.org/10.1111/nep.12557> (2016 Feb).

9. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 167(2), 211–77 (2003 Jan 15).
10. Sietsema, K. E., Amato, A., Adler, S. G. & Brass, E. P. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 65(2), 719–24 (2004 Feb).
11. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 62(10), 1006–12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005> (2009 Oct).
12. Groussard, C. *et al.* Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 40(6), 550–6. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0357> (2015 Jun).
13. Konstantinidou, E., Koukouvou, G., Kouidi, E., Deligiannis, A. & Toudkantonis, A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med.* 34(1), 40–5 (2002 Jan).
14. Bohm, C. *et al.* Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic outpatient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 29(10), 1947–55. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu248> (2014 Oct).
15. Sheng, K. *et al.* Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 40(5), 478–90. <https://doi.org/10.1159/000368722> (2014).
16. Chung, Y. C., Yeh, M. L. & Liu, Y. M. Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs.* 26(13–14), 1801–1813. <https://doi.org/10.1111/jocn.13514> (2017 Jul).
17. Gomes Neto, M., de Lacerda, F. F. R., Lopes, A. A., Martinez, B. P. & Saquetto, M. B. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 32(9), 1189–1202. <https://doi.org/10.1177/0269215518760380> (2018 Sep).
18. Loe, H., Nes, B. M., Wisloff, U. Predicting VO₂ peak from Submaximal- and Peak Exercise Models: The HUNT 3 Fitness Study, Norway. *PLoS One.* 11(1), e0144873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144873> (2016 Jan 21).
19. Kouidi, E. I., Grekas, D. M. & Deligiannis, A. P. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 54(3), 511–21. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.009> (2009 Sep).
20. Van Vilsteren, M. C., de Greef, M. H. & Huisman, R. M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 20(1), 141–6 (2005 Jan).
21. Painter, P. *et al.* Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis.* 39(2), 257–65 (2002 Feb).
22. Koufaki, P., Mercer, T. H. & Naish, P. E. Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging.* 22(2), 115–24 (2002 Mar).
23. Jones, A. M. *et al.* Slow component of VO₂ kinetics: mechanistic bases and practical applications. *Med Sci Sports Exerc.* 43(11), 2046–62. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821fcfc1> (2011 Nov).
24. Böhm, J., Monteiro, M. B., Andrade, F. P., Veronese, F. V., Thomé, F. S. Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 39(2), 172–180. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170022> (2017 Apr-Jun).
25. Pomidorì, L. *et al.* Respiratory muscle impairment in dialysis patients: can a minimal dose of exercise limit the damage? A Preliminary study in a sample of patients enrolled in the EXCITE trial. *J Nephrol.* 29(6), 863–869 (2016 Dec).

Author contributions

F.P.A. conducted extra ction, analyzed and interpreted of data, wrote the main manuscript text, reviewed the manuscript, prepared figures and tables, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions. P.S.R. wrote the main manuscript text, reviewed the manuscript, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions. T.S.F. conducted data extraction, reviewed the manuscript, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions. G.C.B. reviewed the manuscript, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions. A.M.M. analyzed and interpreted of data, wrote the main manuscript text, reviewed the manuscript, prepared figures and tables, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions. P.M.E.R. analyzed and interpreted of data, wrote the main manuscript text, reviewed the manuscript, prepared figures and tables, approved the submitted version, agreed to be personally accountable for the author's own contributions.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54953-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to F.P.A. or P.M.E.R.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019