

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**JOSEANE BÖHM**

**EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO SOBRE A  
REMOÇÃO DE SOLUTOS, GASOMETRIA E ESTRESSE OXIDATIVO EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Porto Alegre

2015

JOSEANE BÖHM

**EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO SOBRE A  
REMOÇÃO DE SOLUTOS, GASOMETRIA E ESTRESSE OXIDATIVO EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco V. Veronese

Porto Alegre

2015

## CIP - Catalogação na Publicação

Böhm, Joseane

Efeitos agudos do exercício aeróbio intradialítico sobre a remoção de solutos, gasometria e estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica. / Joseane Böhm. -- 2015.

54 f.

Orientador: Francisco Veronese.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. exercício aeróbio. 2. hemodiálise. 3. estresse oxidativo. 4. hipoxemia. I. Veronese, Francisco, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por proporcionar todos os recursos e meios para a realização deste trabalho.

A todos os pacientes que participaram deste estudo e contribuíram para o melhor entendimento sobre os efeitos do exercício na doença renal crônica.

A toda a equipe, técnicos de enfermagem, enfermeiros e médicos da Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco José Veríssimo Veronese, por aceitar o desafio da minha orientação.

Ao Prof. Dr. Fernando Saldanha Thomé, por acreditar na idéia deste trabalho quando ainda era um projeto para conclusão de curso de graduação, pela sua orientação desde o início deste trabalho e por dividir comigo seu conhecimento.

Ao Serviço de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial aos engenheiros biomédicos Paulo Thomé e Paulo Sanches, pelo auxílio na elaboração e construção da adaptação do equipamento para realização de exercício à poltrona de hemodiálise.

A fisioterapeuta Francini Porcher Andrade pela dedicação e auxílio na coleta de dados e as estatísticas Pricila Henkes Maciel e Aline Mancuso pelo auxílio na análise dos mesmos.

A biomédica Sofia Pizzato Scomazzon e ao farmacêutico Carlos Eduardo Jacques pelo auxílio na análise dos marcadores de estresse oxidativo.

Ao farmacêutico Howard Haimes, Sandro Maciel da Silva e John Widden pela revisão gramatical do artigo deste trabalho.

## EPÍGRAFE

Kogda pojavitsja soznan'e  
velikoj istiny v ume,  
togda vozmozhno, vlastitel' moshchnyj,  
da, togda vozmozhno, shto zhelan'e  
probudit svet v telesnoj t'me.

Quando o conhecimento da verdade  
despertar em nossas mentes  
então será possível, senhor, que a força  
do desejo jogue luz dentro da escuridão da carne.

Piotr Ilitch Tchaikovsky  
\* 07.05.1840 - † 06.11.1893  
Iolanta Op. 69 (1892)

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) em estágio terminal é considerada um problema de saúde pública devido as suas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Diversas medidas são tomadas para aumentar a expectativa de vida destes pacientes. A hemodiálise é o tratamento mais comum na DRC avançada para remoção do excesso de solutos, mas favorece o sedentarismo e a limitação funcional contribuindo para o aumento de estresse oxidativo, importante fator de risco em doentes renais crônicos. O exercício físico pode ser utilizado como tratamento adjuvante para proporcionar melhora do quadro clínico, já que os efeitos crônicos de programas de treinamento aeróbio e anaeróbio são bem documentados. Este estudo avaliou os efeitos agudos do exercício aeróbio intradiálítico sobre a remoção de solutos, gasometria e estresse oxidativo contribuindo para elucidar os mecanismos que levam o exercício a proporcionar benefícios a curto e longo prazo em pacientes com DRC.

**Palavras-chave:** exercício, hemodiálise, estresse oxidativo, hipoxemia.

## **ABSTRACT**

End stage renal disease (ESRD) is considered a public health problem due to its high rates of morbidity and mortality. Several measures have been taken to increase the life expectancy of these patients. Hemodialysis is the most common treatment in advanced chronic kidney disease (CKD) to remove excess solutes, but favors a sedentary lifestyle and functional limitations contributing to increased oxidative stress, an important risk factor in CKD patients. Physical exercise can be used as adjunctive treatment to provide clinical improvement, since the chronic effects of aerobic and anaerobic training programs are well documented. This study assessed the acute effects of aerobic exercise on intradialytic solutes removal, blood gases, and oxidative stress, contributing to elucidate the mechanisms that lead exercise to provide short and long-term benefits in patients with CKD.

**Key words:** exercise, hemodialysis, oxidative stress, hypoxemia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Fluxograma da pesquisa de artigos no banco de dados PubMed Central .....	14
<b>Figura 2</b> - Fluxograma da pesquisa de artigos no banco de dados ScienceDirect .....	14
<b>Figura 3</b> - Delineamento do estudo .....	44
<b>Figura 4</b> - Foto do posicionamento do paciente e equipamento para a realização da intervenção .....	45



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características clínicas dos grupos .....	39
<b>Tabela 2</b> - Comparações entre as diferenças ( $\Delta$ ) das medidas nos grupos antes e após o intervalo de 30 minutos .....	40
<b>Tabela 3</b> - Comparações entre as diferenças ( $\Delta$ ) das medidas antes e após o intervalo de 30 minutos, com e sem a realização de exercício, no grupo intervenção .....	41
<b>Tabela 4</b> - Volume total, medidas de concentração, massa removida e depuração dos solutos no dialisato do grupo intervenção (n = 9) .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>8-OH-dG</b>	<b>8-hidroxi-2-deoxiguanosina</b>
<b>ABTS</b>	<b>2,2-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sufônico)</b>
<b>CO<sub>2</sub></b>	<b>gás carbônico</b>
<b>DM</b>	<b>diabete mellitus</b>
<b>DNA</b>	<b>ácido desoxirribonucléico</b>
<b>DRC</b>	<b>doença renal crônica</b>
<b>EO</b>	<b>estresse oxidativo</b>
<b>FAV</b>	<b>fístula artério-venosa</b>
<b>FRAP</b>	<b>capacidade férrica reduzida do plasma</b>
<b>GPx</b>	<b>glutathione peroxidase</b>
<b>HAS</b>	<b>hipertensão arterial sistêmica</b>
<b>HCO<sub>3</sub></b>	<b>bicarbonato</b>
<b>HCPA</b>	<b>Hospital de Clínicas de Porto Alegre</b>
<b>HD</b>	<b>hemodiálise</b>
<b>ICC</b>	<b>Índice de Comorbidade de Charlson</b>
<b>IMC</b>	<b>Índice de Massa Corporal</b>
<b>KDIGO</b>	<b>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</b>
<b>MDA</b>	<b>malondialdeído</b>
<b>mmHg</b>	<b>milímetros de mercúrio</b>
<b>ORAC</b>	<b>capacidade de absorvância do radical oxigênio</b>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	<b>pressão arterial de oxigênio</b>
<b>SBN</b>	<b>Sociedade Brasileira de Nefrologia</b>

<b>SOD</b>	<b>superóxido dismutase</b>
<b>TAS</b>	<b>status antioxidante total</b>
<b>TBARS</b>	<b>substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico</b>
<b>TCLE</b>	<b>termo de consentimento livre e esclarecido</b>
<b>TEAC</b>	<b>capacidade antioxidante equivalente de trolox</b>
<b>TRAP</b>	<b>potencial total de retenção de radicais peroxil</b>
<b>VO<sub>2</sub>máx.</b>	<b>consumo máximo de oxigênio</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES .....	13
2.2 EXERCÍCIO AERÓBIO E DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	15
2.3 EXERCÍCIO AERÓBIO E ESTRESSE OXIDATIVO .....	16
2.4 EXERCÍCIO, COMPARTIMENTALIZAÇÃO E A REMOÇÃO DE SOLUTOS ....	18
2.5 EXERCÍCIO AERÓBIO E GASOMETRIA .....	19
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>21</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	21
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	22
<b>5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>6 ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>27</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA .....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO B - TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO C - FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO D - ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DO ESFORÇO DE BORG .</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO E - CONSORT 2010 .....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidades da estrutura ou da função renal presentes por mais de 3 meses com implicações na saúde e classificada com base na etiologia, taxa de filtração glomerular e albuminúria.<sup>1</sup> É considerada um grande problema de saúde pública por suas elevadas taxas de morbidade e mortalidade, e tem impacto negativo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>2</sup>

Dados apresentados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) demonstram que aproximadamente 97.586 pacientes realizaram tratamento dialítico em 2012, e 91,6% destes encontravam-se em hemodiálise. A prevalência correspondeu a 503 pacientes com DRC por milhão de habitantes e 31,9% possuíam idade acima de 65 anos. A taxa de mortalidade bruta foi de 18,8% e o gasto com programas de diálise e transplante renal no Brasil situou-se ao redor de 1,4 bilhões de reais ao ano.<sup>3,4</sup>

Pacientes com DRC apresentam menor capacidade física e funcional quando comparados à população em geral<sup>5</sup> e o tratamento hemodialítico torna as atividades limitadas após o início da diálise, favorecendo o sedentarismo e a limitação funcional.<sup>2</sup> Indivíduos em hemodiálise são menos ativos, apresentam baixa tolerância ao exercício e baixo condicionamento físico, provavelmente relacionados à atrofia muscular, anemia, miopatia e neuropatia urêmica, disfunção autonômica, diminuição da flexibilidade, redução da força muscular e má nutrição.<sup>6,7</sup>

Estudos<sup>8-10</sup> que analisaram o mecanismo fisiopatológico dos transtornos renais demonstram que o dano tecidual e a disfunção endotelial presentes na DRC estão associados a outros fatores e comorbidades, como uremia, anemia, dislipidemia, diabetes, hipertensão, aterosclerose e inflamação, e predis põem a presença de desequilíbrio oxidativo. Desta forma, o aumento do estresse oxidativo (EO), que constitui um importante fator de risco para os pacientes com insuficiência renal, pode ser tanto causa como efeito da lesão renal.<sup>11</sup> Além disso, a hemodiálise contribui para o aumento do EO ao produzir radicais livres e reduzir os níveis das enzimas antioxidantes.<sup>12</sup>

A hemodiálise é o procedimento de depuração extracorpórea mais utilizado como forma de substituição renal na DRC avançada,<sup>3</sup> mas durante o tratamento hemodialítico observamos também a compartimentalização de solutos, efeito que prejudica a depuração e reduz a eficiência da diálise, através da diminuição da concentração sanguínea e oferta de solutos ao dialisador.<sup>13</sup>

O exercício físico pode ser recomendado para pacientes em hemodiálise devido aos seus efeitos crônicos que incluem o aumento da capacidade aeróbia e da força muscular, o controle da pressão arterial sanguínea, a diminuição da fadiga e da produção de substâncias antioxidantes.<sup>14-18</sup>

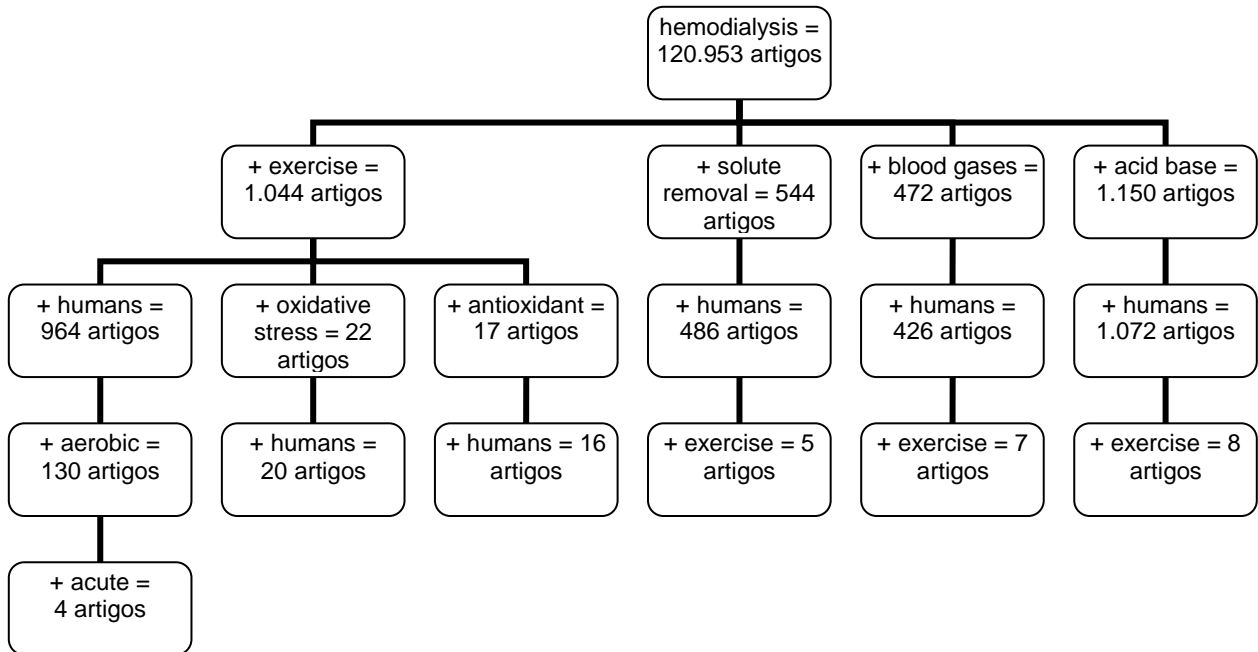
Em virtude destas alterações, têm sido propostos programas de exercício físico que visam não somente o tratamento dos sinais clínicos da doença, mas as suas repercussões nas funções metabólicas, cardiorrespiratórias e musculares, proporcionando melhora na qualidade de vida dos pacientes com DRC que realizam hemodiálise.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES**

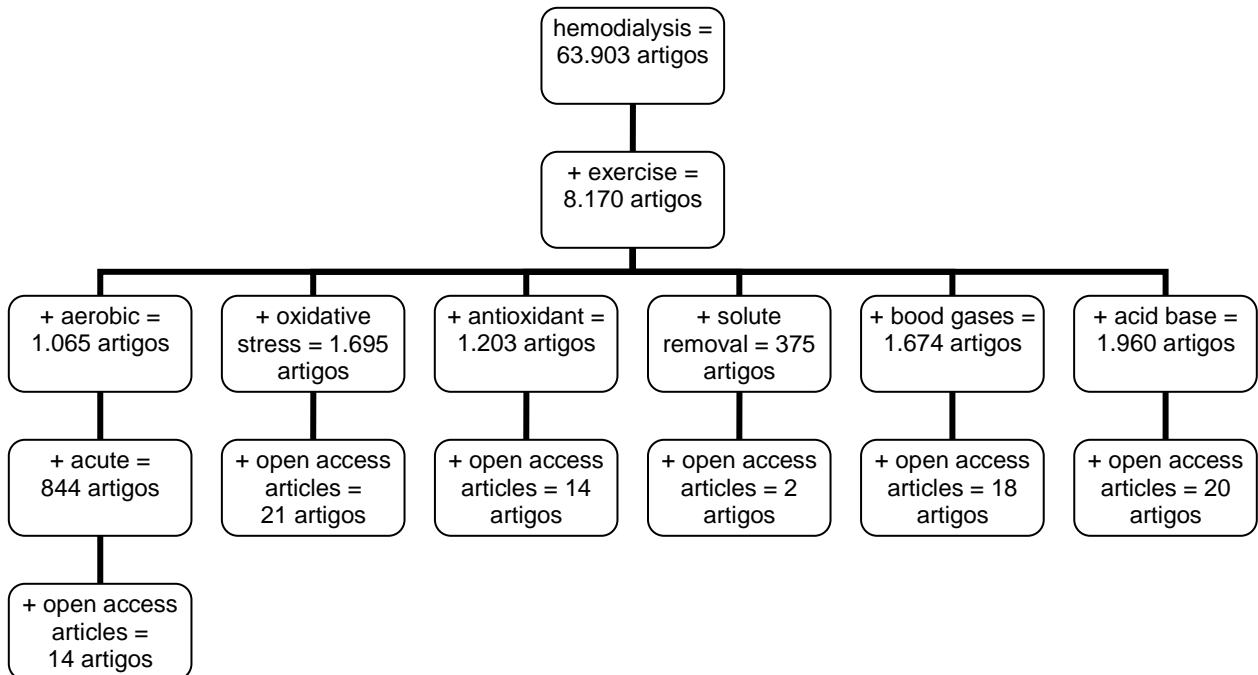
Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados aos efeitos do exercício aeróbio sobre as variáveis estudadas: doença renal crônica, estresse oxidativo, remoção de solutos e bioquímica do sangue. A estratégia de busca envolveu as bases de dados: PubMed Central - National Center for Biotechnology Information (PubMed - NCBI), ScienceDirect, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) no período de 2010 a 2015. As bases mais utilizadas com os termos de busca utilizados e suas combinações são apresentadas nas Figuras 1 e 2.

**Figura 1** - Fluxograma da pesquisa de artigos no banco de dados PubMed Central.



**Fonte:** Elaborado pela autora (2015) após pesquisa de artigos no site <http://www.pubmed.org>

**Figura 2** - Fluxograma da pesquisa de artigos no banco de dados ScienceDirect.



**Fonte:** Elaborado pela autora (2015) após pesquisa de artigos no site <http://www.sciencedirect.com>

## 2.2 EXERCÍCIO AERÓBIO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes em hemodiálise apresentam baixos níveis de atividade física.<sup>6</sup> A inatividade contribui para o desenvolvimento e progressão da DRC, bem como de comorbidades associadas.<sup>19</sup> Reconhecendo isso, a National Kidney Foundation, na diretriz do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)<sup>1</sup> recomenda a prática diária e regular de exercícios totalizando pelo menos 30 minutos 5 vezes por semana, independente do estágio da DRC.<sup>19</sup> Os benefícios do exercício abrangem pacientes com DRC nos estágios de 1 a 5, pacientes em diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e transplantados renais.<sup>20</sup>

O treinamento físico regular, independente do tipo de exercício, intensidade, frequência ou duração, melhora a capacidade aeróbia, mas esse resultado é realmente efetivo quando realizado por 4 a 6 meses, 3 vezes por semana, associando treinamento cardiovascular e exercícios resistidos durante 30 a 90 minutos. As atividades que melhoram a capacidade aeróbia em adultos com DRC são atividades que usam grandes grupos musculares e que podem ser mantidas continuamente, como pedalar, caminhar, nadar ou correr.<sup>20</sup>

A doença cardiovascular é a causa prevalente de morte em pacientes com DRC, entretanto, as melhoras induzidas pelo exercício aeróbio na função cardíaca e simpatoadrenal diminuem a necessidade de medicações antihipertensivas, a rigidez arterial e a inflamação, reduzindo o risco de mortalidade cardiovascular.<sup>6,21,22</sup> A realização de exercícios aeróbios tem mostrado efeitos benéficos na melhora da capacidade cardiorrespiratória e controle autonômico cardíaco, melhorando alguns indicadores de risco de morte súbita em pacientes em hemodiálise.<sup>20,23-25</sup>

Programas de exercício aeróbio com duração de 4 a 6 meses mostraram diminuição de 4 a 7 mmHg na pressão sistólica e diastólica de repouso, podendo reduzir significativamente o risco de doenças cardíacas associadas a hipertensão.<sup>20</sup> Aumentos entre 13 e 40% no consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx.}$ ) têm sido relatados após treinamentos com duração de 8 a 40 semanas, mesmo em indivíduos com baixos níveis de hematócrito.<sup>23,26</sup>



A segunda causa predominante da DRC é a diabetes mellitus.<sup>3</sup> Exercícios aeróbios de intensidade média a moderada (40 a 70% do  $VO_{2máx.}$ ) mostraram efeitos favoráveis no controle da hiperglicemia e diminuição da resistência a insulina em adultos com DRC e diabetes tipo 2.<sup>20</sup>

O exercício aeróbio e o treinamento resistido são benéficos não somente por melhorar a função física, incluindo o consumo de oxigênio e a força muscular, mas também por modificar os valores antropométricos, o status nutricional, os índices hematológicos e das citocinas inflamatórias e a depressão.<sup>27</sup>

Além disso, a realização de exercícios aeróbios atenua os sintomas das neuropatias e das miopatias urêmicas, aumentando a concentração de hemoglobina e hematócrito, o metabolismo dos lipídeos e a capilarização muscular, diminuindo a ansiedade e a fadiga e melhorando a qualidade de vida.<sup>6,7,15-17,20,24,28,29</sup>

### 2.3 EXERCÍCIO AERÓBIO E ESTRESSE OXIDATIVO

O EO ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de substâncias derivadas da oxidação e os mecanismos de defesa antioxidantes. Em condições normais, ambos sistemas encontram-se em equilíbrio de modo que o aumento na síntese de substâncias oxidantes é acompanhada de uma maior produção de substâncias antioxidantes.<sup>9</sup>

O uso de alguns medicamentos, a progressão da DRC e o tempo de tratamento hemodialítico podem aumentar a produção de substâncias do metabolismo oxidativo através de substâncias reativas ao oxigênio geradas por leucócitos e neutrófilos ativados durante a interação do sangue com a membrana do dialisador, metais de transição e outras toxinas.<sup>9,12</sup> Além disso, influenciam no aumento do EO o uso de membranas pouco compatíveis e a impureza da água de diálise.<sup>9</sup>

O EO gerado de forma fisiológica ou patológica produz dano aos constituintes celulares, incluindo os lipídeos, as proteínas e o ácido desoxirribonucléico (DNA). O 8-

hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OH-dG) é o produto oxidativo mais comum do DNA, assim como o malondialdeído (MDA) na peroxidação lipídica e as carbonilas na oxidação protéica.<sup>9</sup>

As substâncias antioxidantes mais abundantes são a catalase, a glutational peroxidase (GPX) e o superóxido dismutase (SOD). Ainda podemos medir a magnitude do dano oxidativo através da capacidade férrica reduzida do plasma (FRAP), do potencial total de retenção de radicais peroxil (TRAP), da capacidade de absorbância do radical oxigênio (ORAC) e das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).<sup>30</sup> A capacidade antioxidante total pode ser avaliada através do status antioxidante total (TAS) ou da capacidade antioxidante equivalente de trolox (TEAC) com a inibição da oxidação do composto 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolína-6-ácido sulfônico) (ABTS).<sup>30,31</sup>

Em indivíduos saudáveis, o exercício máximo e submáximo induzem a peroxidação lipídica,<sup>30,32,33</sup> mas esse efeito é contrabalanceado pela produção de enzimas antioxidantes no período de uma hora após o exercício.<sup>30,33</sup> Aumentos no MDA surgem após 30 minutos de exercício submáximo. Exercícios de baixa intensidade (40% do  $VO_{2máx.}$ ) diminuem o MDA e, com atividades de alta intensidade, o MDA demonstra elevação significativa.<sup>32</sup>

Pacientes urêmicos sedentários apresentam aumento no EO e baixos níveis de enzimas antioxidantes quando comparados com sujeitos saudáveis.<sup>5,9,34</sup> Quando estes indivíduos realizam exercício intenso, o EO aumenta devido à diminuição das enzimas antioxidantes.<sup>5</sup>

Wilund e colaboradores<sup>35</sup> demonstraram redução de 38% no valor das TBARS após 4 meses de exercício aeróbio intradialítico submáximo. Embora o exercício agudo gere mais EO, dados indicam que a realização regular de exercícios diminuem a incidência de EO associado à doenças, como resultado da adaptação induzida pelo treinamento.<sup>5</sup>

## 2.4 EXERCÍCIO, COMPARTIMENTALIZAÇÃO E A REMOÇÃO DE SOLUTOS

A massa muscular constitui aproximadamente 40 - 45% do peso corporal total, embora possa ser menor em pacientes urêmicos. A quantidade de água contida nos músculos é relativamente alta e mais da metade da massa total de solutos são distribuídas na água corporal, portanto, essa quantidade de massa é retida dentro dos músculos. Para serem removidos, esses solutos devem ser transferidos do compartimento intracelular para a circulação sistêmica de fluxo lento e, em seguida, para a circulação de fluxo rápido, que terá contato com o dialisador.<sup>36</sup>

O efeito compartimental na hemodiálise é importante porque reduz a eficiência da remoção dos solutos durante a diálise. O grau de compartimentalização e o número e tamanho dos compartimentos podem ser diferentes para cada soluto. Assim, o dialisador somente pode remover os produtos oferecidos a ele e na proporção da concentração do soluto no sangue.<sup>13</sup>

O exercício induz a redistribuição do volume sangüíneo da circulação central para a microcirculação.<sup>37</sup> Durante a realização do exercício, o fluxo sangüíneo muscular aumenta devido à vasodilatação promovida pelo óxido nítrico do endotélio vascular e pela diminuição da resistência vascular periférica,<sup>38-40</sup> ocorrendo aumento da permeabilidade dos fluídos do espaço vascular para dentro do interstício dos músculos exercitados.<sup>37</sup>

O aumento do fluxo sangüíneo e da permeabilidade proporcionados pelo exercício, permite maior área de troca entre os compartimentos intravascular e intracelular<sup>40-42</sup> e favorece o efluxo de solutos armazenados para a circulação central, especialmente nos músculos dos membros inferiores, os quais permanecem relativamente estagnados e onde a maioria dos capilares estão colapsados durante a hemodiálise,<sup>38</sup> sendo assim oferecidos ao dialisador.<sup>7,36,40</sup>

Estudos têm demonstrado aumento entre 11 e 25% na eficiência da diálise,<sup>6,14,42</sup> na remoção da uréia,<sup>38,41,42</sup> creatinina,<sup>36,41,43</sup> fosfato,<sup>38,40,44</sup> fosfatase alcalina<sup>35</sup> e potássio<sup>14,41,45</sup> utilizando exercício aeróbio intradialítico.

Durante a diálise, o fósforo mostra alta variabilidade dinâmica<sup>46</sup> e a uréia é removida rapidamente do sangue, mas é retida desproporcionalmente nos compartimentos corporais periféricos.<sup>36</sup> Isso se deve ao fato da baixa difusão da uréia intracelular através da membrana celular ou ao baixo fluxo sangüíneo nos compartimentos.<sup>36</sup>

O exercício de alta intensidade e curta duração aumenta a concentração sérica de magnésio em 5 a 15%, retornando aos seus valores iniciais após o exercício devido ao movimento do magnésio em direção a outros compartimentos e ao aumento de sua excreção pelo suor e urina. Em contraste, no exercício prolongado ocorre a redução de sua concentração.<sup>47</sup>

O exercício também aumenta a permeabilidade da membrana celular a creatinina e sua taxa de difusão devido à elevação da temperatura.<sup>36,39</sup>

O potássio e o fosfato são predominantemente intracelulares.<sup>48</sup> Durante o exercício agudo de alta intensidade, a concentração plasmática de potássio eleva-se devido à contração muscular,<sup>36,40,45</sup> e a acidose metabólica aguda e a uremia aumentam sua concentração extracelular.<sup>40,45,49</sup> Por outro lado, o fosfato move-se para dentro da célula quando o pH extracelular aumenta.<sup>48</sup> Kirkman e colaboradores<sup>44</sup> mostraram que o exercício intradiálítico é mais eficaz do que o aumento no tempo de diálise para remoção do fosfato, podendo ser uma terapia adjuvante para o seu controle sérico.

## 2.5 EXERCÍCIO AERÓBIO E GASOMETRIA

O equilíbrio ácido-básico dos pacientes em diálise é alcançado pela única interação entre o paciente e o modo particular de terapia de substituição renal.<sup>50</sup> Os níveis séricos de bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) não são determinados somente pela produção de ácidos endógenos, mas também pela concentração de  $\text{HCO}_3$  ou lactato do banho de diálise prescrito.<sup>50</sup> Apesar dos avanços técnicos na diálise, as concentrações séricas de

HCO<sub>3</sub> pré-diálise ainda permanecem mais baixas do que o normal na maioria dos pacientes que realizam hemodiálise.<sup>50</sup>

A realização de diálise com HCO<sub>3</sub> diminui a pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), eleva a ventilação-minuto, aumenta a produção e a excreção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e o consumo de oxigênio como resultado da alcalose metabólica.<sup>51,52</sup> O aumento do quociente respiratório também é observado durante a diálise devido ao aumento do metabolismo oxidativo da glicose presente no dialisato.<sup>51</sup> A PaO<sub>2</sub> começa a diminuir 10 - 15 mmHg nos minutos iniciais da diálise e alcança o ponto mais baixo 30 - 60 minutos depois, persistindo neste nível durante todo o procedimento.<sup>53</sup>

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esta diminuição: um aumento na curva de dissociação da oxihemoglobina causada pelo aumento do pH, a depressão do centro respiratório devido a alcalose, diminuição da difusão de oxigênio, desequilíbrio na relação ventilação-perfusão devido ao acúmulo de leucócitos nos pequenos vasos pulmonares pelo contato do sangue com a membrana dialisadora<sup>54</sup> e hipoventilação alveolar causada pela excreção de CO<sub>2</sub> via dialisato durante a alcalinização do sangue.<sup>52,53,55</sup> A hipoxemia gerada durante a hemodiálise mantém-se ao término do procedimento devido a permanência da leucocitose intrapulmonar, diminuição do débito cardíaco e microatelectasias.<sup>51</sup> Uma resposta ventilatória adequada é necessária para excretar o excesso de CO<sub>2</sub> gerado durante a hemodiálise.<sup>51</sup>

Além disso, a saturação de oxigênio cerebral mostra correlação positiva com o conteúdo arterial de oxigênio, concentração sérica de potássio e fosfato e correlação negativa com o pH sangüíneo e a duração do tratamento hemodialítico. O declínio anual da saturação de oxigênio em pacientes em hemodiálise é de 0,49% ao ano, resultando em lesões da substância branca.<sup>56</sup>

Pacientes em hemodiálise tendem a apresentar elevada acidose metabólica quando realizam exercício aeróbio de alta intensidade quando comparados a sujeitos sedentários saudáveis.<sup>49</sup> Burke e colaboradores<sup>57</sup> não notaram alterações significativas

na concentração de bicarbonato e pH sanguíneo, mas aumentos na PaO<sub>2</sub> e na pressão de oxigênio alveolar são observados durante o exercício aeróbio intradialítico.<sup>57,58</sup>

### **3 JUSTIFICATIVA**

O exercício físico e seus efeitos crônicos sobre a DRC vêm sendo estudados desde 1955, mas poucos estudos avaliaram os efeitos agudos do exercício aeróbio e suas implicações à curto prazo. Os efeitos agudos do exercício, utilizados para alterar a homeostase do indivíduo a fim de iniciar o processo de condicionamento físico podem ser deletérios, pois adicionaria a um organismo já debilitado pela DRC e sobrecarregado pela realização de tratamento hemodialítico, um aumento do metabolismo, do consumo de oxigênio e do gasto energético, alterações proporcionadas pelo exercício.

Por outro lado, a realização de exercício intradialítico pode ser benéfica ao paciente, otimizando o tempo em que o indivíduo está em diálise, reduzindo a monotonia do tratamento, facilitando a adesão à prática de exercícios físicos e o acompanhamento por parte dos profissionais envolvidos.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar os efeitos agudos do exercício aeróbio intradialítico sobre a remoção de solutos, gasometria e estresse oxidativo contribuindo para elucidar os mecanismos que levam o exercício a proporcionar benefícios a curto e longo prazo à pacientes com DRC terminal.

## 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar as alterações nos valores bioquímicos da gasometria, potássio, uréia, creatinina, fósforo e magnésio durante uma sessão de hemodiálise com a realização de exercício aeróbio, comparando com o grupo controle.

- Determinar as alterações no marcador de estresse oxidativo (malondialdeído) e a capacidade antioxidante total do plasma durante uma sessão de hemodiálise com a realização de exercício aeróbio, comparando com o grupo controle.

- Determinar as alterações na quantidade de massa e depuração dos solutos (creatinina, uréia, fósforo, potássio e magnésio) presentes no dialisato durante uma sessão de hemodiálise com a realização de exercício aeróbio, comparando com o grupo controle.

## 5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2013; Suppl 3(1):1-150.
2. Martins IRA, Cesarino BC. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Revista Latino-Americana de Enfermagem.* 2005; 13(5):670-676.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1):48-53.
4. Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004; 26(3):1-3.
5. Fatouros IG, Pasadakis P, Sovatzidis A, Chatzinikolaou A, Panagoutsos S, Sivridis D, et al. Acute exercise may exacerbate oxidative stress response in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109:55-64.
6. Girija K, Radha R. Beneficial effect of physical activity in hemodialysis patients. *Universal Journal of Engineering Science.* 2013; 1(2):40-44.
7. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87:680-687.

8. Lima MC, Cicotoste CL, Cardoso KS, Júnior LAF, Monteiro MB, Dias AS. Effect of exercise performance during hemodialysis: strenght versus aerobic. *Renal Failure*. 2013; 35(5):697-704.
9. Rico MG, Puchades MJ, Ramón RG, Sáez G, Tormos MC, Miguel A. Efecto del tratamiento com hemodiálisis sobre el estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2006; 26(2):218-225.
10. Bianchi PD, Barp J, Thomé FS, Belló-Klein A. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. *J Bras Nefrol*. 2009; 31(3):175-182.
11. Scapini KB, Leguisamo CP, Filho HT, Tagliaro ML, Bertolin TE. Estresse oxidativo, envelhecimento renal e doença renal crônica terminal. *Estud Interdiscipl Envelhec*. 2010; 15(2):279-293.
12. Koca T, Berber A, Koca HB, Demir TA, Koken T. Effects of hemodialysis period on levels of blood trace elements and oxidative stress. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14:463-468.
13. Schneditz D, Daugirdas JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial*. 2001; 14(4):271-277.
14. Smart N, McFarlane J, Cornelissen V. The effect of exercise therapy on physical function, biochemistry and dialysis adequacy in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *OJNeph* 2013; 3:25-36.
15. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1429-1437.
16. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in hemodialysis patients. *Clin Rehabil*. 2009; 23(1):53-63.
17. Chang Y, Cheng S, Lin M, Gau F, Chao YC. The effectiveness of intradialytic leg ergometry exercise for improving sedentary life style and fatigue among patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud*. 2010; 47:1383-1388.
18. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10(4):308-313.
19. Williams AD, Fassett RG, Coombes JS. Exercise in CKD: why is it important and how should it be delivered? *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(3):329-331.
20. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 10:1-374.



21. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2011; 16:626-632.
22. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinology*. 2013; 1(1):1-12.
23. Böhm J, Monteiro MB, Thomé FS. Efeitos do exercício aeróbio durante a hemodiálise em pacientes com doença renal crônica: uma revisão da literatura. *J Bras Nefrol*. 2012; 34(2):189-194.
24. Petraki M, Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A. Effects of exercise training during hemodialysis on cardiac baroreflex sensitivity. *Clin Nephrol*. 2008; 70:210-219.
25. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54(3):511-521.
26. Painter P, Moore G, Carlson L, Paul S, Myll J, Phillips W *et al*. Effects on exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2):257-265.
27. Jung T, Park S. Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. *Chonnam Med J*. 2011; 47:61-65.
28. Moug SJ, Grant S, Creed G, Boulton JM. Exercise during hemodialysis: west of Scotland pilot study. *Scott Med J*. 2004; 49(1):14-17.
29. 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(1):1854-1861.
30. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic Medicine*. 2009; 8:1-25.
31. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, Paula SO, Minin VPR, Bressan J. Oxidative stress: assessment of biomarkers. *J Brazilian Soc Food Nutr*. 2008; 33(2):111-128.
32. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2003; 2(3):278-291.
33. Djordjevic DZ, Cubrilo DG, Barudzic NS, Vuletic MS, Zivkovic VI, Nestic M *et al*. Comparison of blood pro/antioxidant levels before and after acute exercise in athletes and non-athletes. *Gen Physiol Biophys*. 2012; 31:211-219.
34. Montazerifar F, Hashemi M, Karajibani M, Sanadgol H, Dikshit M. Evaluation of lipid peroxidation and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23(2):274-279.

35. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P, Chung HR, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, Fernhall B. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2695–2701.
36. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:2927-2931.
37. Banerjee A, Kong CH, Farrington K. The haemodynamic response to submaximal exercise during isovolaemic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1528-1532.
38. Farese S, Budmiger R, Aregger F, Bergmann I, Frey FJ, Uehlinger DE. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation and passive cycling movements on blood pressure and removal of urea and phosphate during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(4):745-752.
39. Maheshwari V, Samavedham L, Rangaiah GP, Loy Y, Ling LH, Sethi S, Leong TLW. Comparison of toxin removal outcomes in online hemodiafiltration and intra-dialytic exercise in high-flux hemodialysis: a prospective randomized open-label clinical study protocol. *BMC Nephrology*. 2012; 13:156.
40. Orcy R, Antunes MF, Schiller T, Seus T, Böhlke M. Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: a controlled trial. *Hemodial Int*. 2014; 18(2):450-458.
41. Giannaki CD, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, *et al*. The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO Journal*. 2011; 57:213-218.
42. Mohseni R, Zeydi AE, Ilali E, Adib-Hajbaghery M, Makhloogh A. The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Oman Medical Journal*. 2013; 28(5):345-349.
43. Afshar R, Shegarfy L, Shavandi N, Sanavi S. Effects of aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and inflammation status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian Journal of Nephrology*. 2010; 20(4):185-189.
44. Kirkman DL, Roberts LD, Kelm M, Wagner J, Jibani MM, Macdonald JH. Interaction between intradialytic exercise and hemodialysis adequacy. *Am J Nephrol*. 2013; 38(6):475-482.
45. Clark BA, Shannon C, Brown RS, Gervino EV. Extrarenal potassium homeostasis with maximal exercise in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7:1223-1227.
46. Kjellstrand CM, Ing TS, Kjellstrand PT, Odar-Cederlof I, Blagg CR. Phosphorus dynamics during hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011; 15:226-233.

47. Amorim AG, Tirapegui J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. *Rev Nutr.* 2008; 21(5):563-575.
48. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:85-89.
49. Huber W, Marquard E. Plasma potassium and blood pH following physical exercise in dialysis patients. *Nephron.* 1985; 40:383-384.
50. Gennari FJ. Acid-base balance in dialysis patients. *Semin Dial.* 2000; 13(4):235-239.
51. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int.* 1992; 41(4):1064-1069.
52. Sherlock J, Ledwith J, Letteri J. Determinants of oxygenation during hemodialysis and related procedures: a report of data acquired under varying conditions and a review of the literature. *Am J Nephrol.* 1984; 4(3):158-168.
53. Abdalla ME, AbdElgawad M, Alnahal A. Evaluation of pulmonary function in renal transplant recipients and chronic renal failure patients undergoing maintenance hemodialysis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013; 62:145-150.
54. Blanchet F, Kanfer A, Cramer E, Benyahia A, Georges R, Méry JP, *et al.* Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis. *Kidney Int.* 1984; 26(4):430-435.
55. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, Léveillé M, Prud'homme M, Tédjedor A *et al.* Hypoxemia during hemodialysis: a critical review of the facts. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11(4):281-297.
56. Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Goto S, Miyazawa H, Yamada H *et al.* Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2015; 10(2):1-11.
57. Burke EJ, Germain MJ, Braden G, Fitzgibbons JP. Mild steady-state exercise during hemodialysis treatment. *Phys Sportsmed.* 1984; 12:153-157.
58. Germain MJ, Burke EJ, Braden GL, Fitzgibbons JP. Amelioration of hemodialysis-induced fall in PaO<sub>2</sub> with exercise. *Am J Nephrol.* 1985; 5(5):351-354.

## 6 ARTIGO EM INGLÊS

### **ACUTE EFFECTS OF INTRADIALYTIC AEROBIC EXERCISE ON SOLUTE REMOVAL, BLOOD GASES AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.**

Joseane Böhm<sup>1,2</sup>

Mariane B. Monteiro<sup>1</sup>

Francini P. Andrade<sup>1</sup>

Francisco V. Veronese<sup>2,3</sup>

Fernando S. Thomé<sup>2,3</sup>

1 IPA Methodist University Center

2 Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS

3 Nephrology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Corresponding author: Joseane Böhm

Av. Bernardi, 71/203 - Porto Alegre

Rio Grande do Sul - Brazil

ZIP 91040-030

Email: josebohm@bol.com.br

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank the patients for participating in this study, the technical, medical and nursing staff and secretaries of the Nephrology Service, the staff of the Clinical Analysis Laboratory, the technicians of the Experimental Research Laboratory of Molecular Biology, the engineers of the Biomedical Engineering Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the staff of the Cellular Physiology Laboratory of the Institute of Basic Sciences of Health of Federal University of Rio Grande do Sul. We

would also like to thank Howard Haimes, Sandro Maciel da Silva and John Widden for reviewing the manuscript.

## **FINANCIAL SUPPORT**

This research was conducted with funding from the FIPE - Incentive Fund to Research and Events of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Research Fund of Kidney Diseases Institute Ltd.

## **COMPETING INTERESTS**

The authors declare that there is no competing interests.

## **ABSTRACT**

**Background:** Hemodialysis contributes to increased oxidative stress and induces transitory hypoxemia. Compartmentalization decreases the supply of solutes to the dialyzer during treatment. The aim of this study was to investigate the acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease (CKD) during a single hemodialysis session.

**Methods:** Thirty patients were randomized to perform exercise with cycle ergometer for lower limbs during 30 minutes with intensity between 60-70% of maximal heart rate, or control group (CG). Blood samples were collected prior to and immediately after exercise or the equivalent time in CG. Analysis of blood biochemistry, dialysate and blood gases were performed as well as the evaluating of lipid peroxidation and total antioxidant capacity. The nonparametric tests (Wilcoxon or Mann-Whitney) or parametric tests (independent samples t test or paired samples t test) were used as applicable.

**Results:** Serum concentrations of solutes increased with exercise, but only phosphorus showed significant elevation. There were no statistically significant changes in solute

removal and acid-base balance. The oxygen partial pressure and saturation increased with exercise, which did not occur in the CG. Patients showed decreased total antioxidant capacity. **Conclusion:** The acute intradialytic aerobic exercise increased phosphorus serum concentration and decreased total antioxidant capacity, reversing hypoxemia resulting from hemodialysis. The intradialytic exercise did not change the blood acid-base balance and the removal of solutes.

**Key words:** exercise, hemodialysis, oxidative stress, hypoxemia.

## BACKGROUND

Hemodialysis contributes to increased oxidative stress, producing free radicals and reducing the levels of antioxidant enzymes in chronic renal patients.<sup>1</sup> During hemodialysis, it is also observed that the compartmentalization of solutes reduces its blood levels and dialysis efficiency, decreasing the supply to the dialyzer and impairing its removal.<sup>2</sup>

Hemodialysis decreases pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), increases minute ventilation due to production and excretion of carbon dioxide ( $\text{CO}_2$ ) and increases oxygen consumption as a result of metabolic alkalosis.<sup>3,4</sup> The hypoxemia generated during hemodialysis due to the sequestration of intrapulmonary leukocytes, decreases cardiac output and induces microatelectasis, remains as a result of the procedure.<sup>3</sup>

Physical exercise can be recommended for hemodialysis patients, due to their beneficial chronic effects, which include increased aerobic capacity, muscle strength, production of antioxidants, control of blood pressure and decreased fatigue.<sup>5-9</sup> However, the acute effects of exercise during dialysis have been inadequately studied and the results could be detrimental in the short term, such as increased oxidative stress and decreased production of antioxidant enzymes, aggravating the clinical condition of patients.<sup>10</sup>

Therefore, the aim of this study was to investigate the acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in end-stage renal disease (ESRD) using a cycle ergometer for lower limbs during a hemodialysis session.

## **METHODS**

### ***Participants***

Thirty patients with clinically stable ESRD who underwent hemodialysis three times per week in the Hemodialysis Unit of the Service of Nephrology were randomized (Figure 3) using the program Random Allocation Software 1.0<sup>®</sup> (Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran) and divided into intervention group (IG) and control group (CG) respectively.

Inclusion criteria were: greater than 18 years of age, diagnosis of CKD for at least six months, hemodialysis for more than three months, physical and clinical stability for performing aerobic exercise, not maintaining regular or having total absence of physical activity, and not having participated in other research related to physical activity in the last six months.

Exclusion criteria were: presence of acute myocardial infarction three months before the start of the study, presence of decompensated coronary artery disease, vascular access in the lower limbs, presence of active infectious or inflammatory process or candidate for imminent kidney transplantation by a living donor .

The study design was approved by the Research Ethics Committee of the IPA Methodist University Center (protocol 249/2010) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocol 10-0399/2010 and 14-0197/2014 - APPENDIX A), where the study was conducted. Written informed consent (APPENDIX B) was obtained from all participants. Data from medical records and patient history were used (APPENDIX C).

## **Procedures**

*Intervention.* The intervention was performed in the beginning of the second hour of the third weekly day of hemodialysis. The CG had two blood collections separated by 30-minute interval controlled by the dialyzer timer on a single hemodialysis session. The IG was studied contemporaneous with the CG and in the subsequent week, with a blood collection prior to and following 30 minutes of aerobic exercise. The exercise was conducted with a cycle ergometer for lower limbs (Dream EX 150 FLEX®, Dream Indústria e Comércio Ltda., Esteio, RS, Brazil) coupled to the dialysis chair. Exercise intensity was set between 60-70% of maximal heart rate, calculated using the formula proposed by Karvonen,<sup>11</sup> or intensity between 13-14 points on the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale (Borg's RPE Scale - APPENDIX D). Heart rate was monitored using the heart rate monitor (HR 102 Oregon Scientific®, Oregon Scientific, São Paulo, SP, Brazil). The interventions were carried out individually by the same researcher.

*Collections and blood samples.* Blood samples were drawn from the arterial line of vascular access for hemodialysis, after reducing the blood flow pump to 50 ml/minute. A sample (3 ml) was collected in a syringe washed with heparin for blood gases analysis. A second sample (5 ml) was collected in a plain tube for analysis of the concentration of solutes. A third sample (5 ml) was collected in a plain tube with EDTA, centrifuged (1900 rpm, 10 minutes, 4 °C) for plasma separation and stored in Eppendorf tube at -80 °C for analysis of oxidative stress.

*Collection of dialysate.* The dialysate eliminated by dialysis equipment during the 30-minute intervention or equivalent time in CG was collected in a container with storage capacity of 20 liters. After homogenization of the content and measurement of the total volume, a sample was separated and aliquoted into two 5-ml collection tubes for analysis. For the calculation of mass removal in dialysate, the following formula was used:

$$\text{Mass removal (mg)} = \frac{\text{solute concentration in dialysate (mg/dL)}}{10} \times \text{total volume of dialysate collected in 30 minutes (liters)}$$



To calculate the mass removal of potassium, the multiplication is not necessary for unit conversion, because the value is already given in mg/L. To calculate the clearance of solutes, we used the formula described by Maher<sup>12</sup>:

$$\text{Clearance of solutes (ml/minute)} = \frac{\text{solute concentration in dialysate (mg/dL)} \times \left( \frac{\text{total volume of dialysate (liters)} \times 1000}{30 \text{ minutes}} \right)}{\left( \frac{\text{initial concentration of solute in the blood (mg/dL)} + \text{final concentration of solute in the blood (mg/dL)}}{2} \right)}$$

*Biochemical analyzes.* The analysis of serum creatinine, urea, potassium, phosphorus, magnesium, dialysate and blood gases were performed by automation. For analysis of lipid peroxidation (malondialdehyde - MDA) were used thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and colorimetric assay at 540 nm (TBARS Assay kit Cayman®, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA). Analysis of the total antioxidant capacity (TAC) of plasma was based on the ability of antioxidants sample to inhibit the oxidation of the compound 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid - ABTS) by metmyoglobin. The amount of ABTS produced was read by colorimetric assay at 540 nm and compared with Trolox (Antioxidant Assay kit Cayman®, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA).

*Statistical analysis.* The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of data distribution. The difference of the variables were analyzed using nonparametric tests (Wilcoxon or Mann-Whitney) or parametric tests (independent samples t test or paired samples t test), as applicable. Data were expressed as mean ± standard error or median (interquartile range). A p < 0.05 was considered statistically significant. The data were analyzed using the program Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS version 19.0, Chicago, Illinois, USA).

## RESULTS

The clinical characteristics of the groups are presented in Table 1. In both groups there is a predominance of male and white patients. There were no significant differences between groups with respect to age, Body Mass Index (BMI), duration of treatment, and Charlson Comorbidity Index (CCI). Five patients underwent previous renal transplantation (4 CG, 1 IG), seventeen patients were former smokers and three patients were active smokers. The predominant etiology of ESRD was diabetes mellitus, followed by hypertension and glomerulonephritis. Seven patients had ESRD from unknown etiology. No patient reported discomfort when performing the intervention.

Comparisons between the differences in measures of the groups, before and after an interval of 30 minutes, are shown in Table 2. The patients showed a significant increase in the partial pressure of oxygen and saturation ( $-6.55 \pm 1.90$  vs  $4.30 \pm 2.15$ ,  $p = 0.001$  and  $-0.60$  ( $-2.8$ ; $-0.1$ ) vs  $1.10$  ( $0.1$ ; $2.0$ ),  $p = 0.003$ , respectively) with the implementation of aerobic exercise. Table 3 shows comparisons between the differences of the measures before and after an interval of 30 minutes in IG, with and without exercise performance. In hemodialysis session with exercise, patients showed an increase in serum phosphorous concentration ( $-0.2$  ( $-0.4$ ; $0$ ) vs  $0.2$  ( $-0.3$ ; $0.37$ ),  $p = 0.035$ ), increased partial pressure of oxygen and saturation ( $-0.76 \pm 1.17$  vs  $2.71 \pm 1.81$ ,  $p = 0.037$  and  $-0.2$  ( $-0.8$ ; $0.5$ ) vs  $0.3$  ( $-0.3$ ; $1.1$ ),  $p = 0.024$ , respectively) and decreased TAC ( $0.355 \pm 0.2$  vs  $-0.165 \pm 0.12$ ,  $p = 0.027$ ). Table 4 shows the total volume, concentration measurements, removed mass and clearance of solutes in the dialysate of 9 individuals in IG. No parameter showed a statistically significant difference after performing exercise.

## DISCUSSION

The intradialytic aerobic exercise increased phosphorus serum levels, even though phosphate being predominantly intracellular, and which moves into the cell as the extracellular pH increases.<sup>13</sup> This finding confirms results found in previous studies

demonstrating increased phosphate removal associated with intradialytic aerobic exercise.<sup>13-16</sup> Hemodialysis with bicarbonate favors alkalemia, which hinders phosphate removal. This fact emphasizes the effect of proposed exercise, mobilizing phosphorus compartments and increasing its blood concentration. Modulation in the duration and intensity of exercise in a hemodialysis session also may be necessary to further promote increases in serum concentration of solutes mediated a decrease in blood pH induced by exercise.

Kirkman *et al.*<sup>16</sup> showed that the intradialytic exercise is more effective than the increase in the dialysis time for phosphate removal, may be an adjuvant therapy for serum control, performing 60 minutes of exercise with intensity of 90% of the lactate threshold. Farese *et al.*<sup>14</sup> found an increase in the phosphate mass and clearance in dialysate after three exercise sessions lasting 20 minutes at 36 rpm.

In our study, aerobic exercise increased the serum concentration of other solutes without reaching statistical significance and did not cause significant changes in clearance. The exercise provides increased blood flow to the central vasculature and increased vascular permeability, allowing greater area of exchange between the intracellular and intravascular compartments. This favors the solute efflux from lower limb muscles, which remain relatively stagnant with collapsed capillaries during hemodialysis.<sup>14,15,17-20</sup>

Orcy *et al.*<sup>15</sup> found an increase in the mass and phosphate clearance only in dialysate after three sessions of intradialytic aerobic exercise lasting 40 minutes and intensity between 13-14 points on the Borg's RPE Scale. Changes in blood concentration of solutes have not been found in this study because the samples were collected prior to and after hemodialysis process. The exercise time that we proposed was enough to increase blood concentration of solutes, but the removal time is not the same, requiring the remaining time of treatment for removal to occur.

Analyzing the results of blood gases post-exercise, we observed a statistically significant increase in the partial pressure of oxygen and saturation, reversing hypoxemia resulting from hemodialysis. Hemodialysis with bicarbonate lowers the PaO<sub>2</sub>

in its initial minutes and reaches the nadir between 30 and 60 minutes, remaining at this level throughout the dialysis procedure and after its completion.<sup>3,21</sup>

Several mechanisms have been proposed to explain this reduction: an increase in the oxyhemoglobin dissociation curve (Bohr Effect) caused by increased pH, depression of the respiratory center due to alkalosis, reduced diffusion of oxygen, imbalance in the ventilation-perfusion ratio due to the accumulation of leukocytes in small pulmonary vessels caused by blood contact with a dialyzer membrane, and alveolar hypoventilation caused by excretion of CO<sub>2</sub> via dialysate during the alkalinization of blood.<sup>4,21-23</sup>

Moore *et al.*<sup>24</sup> performed five minutes of intradialytic aerobic exercise in each hour of treatment with intensity at 60% of maximal oxygen consumption (VO<sub>2max</sub>) to assess the hourly PaO<sub>2</sub> and did not observe changes because the training volume was low. Burke *et al.*<sup>25</sup> performed moderate intensity exercise and Germain *et al.*<sup>26</sup> performed aerobic exercise of low intensity for three hours in patients during hemodialysis. Both found an increase in PaO<sub>2</sub> and increased alveolar oxygen pressure during intradialytic exercise. The intensity and duration of exercise that we propose generates enough hyperventilation to increase the diffusion of oxygen, but this did not decrease the alkalinization of blood, because the partial pressure of CO<sub>2</sub> remained unchanged.

In our study, patients showed a statistically significant reduction in TAC with exercise. Previous studies performed without exercise<sup>27-29</sup> showed significant reduction in TAC after a hemodialysis session, attributed in large part to a correlation of their elimination with a decrease in uric acid concentration and antioxidant vitamins lost by dialysis. Furthermore, additional loss of antioxidant substances is frequent and caused by the removal of water soluble antioxidants due to their low molecular weight.<sup>27</sup> The increased blood flow promoted by aerobic exercise may have contributed to the additional loss of antioxidants.

This study has limitations from the number of participants. Moreover, for better assessment of maximal heart rate training for exercise prescription it would be appropriate to implement a standardized exercise stress test. The analysis of uric acid

concentration could have been carried out in order to verify its parallel relationship with the reduction of TAC. To verify the effectiveness of hemodialysis on solute removal and the influence of exercise on the outcome of the dialysis process, it would be necessary to perform blood and dialysate collection in the end of hemodialysis session, in addition to the end of exercise.

## **CONCLUSION**

Moderate intradialytic aerobic exercise reversed hypoxemia induced by hemodialysis and increased serum phosphorus levels. Despite this, no changes occurred on solute removal. The exercise did not promote acute changes in acid-base balance, but decreased the total antioxidant capacity of individuals.

## **REFERENCES**

1. Koca T, Berber A, Koca HB, Demir TA, Koken T. Effects of hemodialysis period on levels of blood trace elements and oxidative stress. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14:463-468.
2. Schneditz D, Daugirdas JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial*. 2001; 14(4):271-277.
3. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*. 1992; 41(4):1064-1069.
4. Sherlock J, Ledwith J, Letteri J. Determinants of oxygenation during hemodialysis and related procedures: a report of data acquired under varying conditions and a review of the literature. *Am J Nephrol*. 1984; 4(3):158-168.
5. Smart N, McFarlane J, Cornelissen V. The effect of exercise therapy on physical function, biochemistry and dialysis adequacy in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *OJNeph* 2013; 3:25-36.
6. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1429-1437.

7. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in hemodialysis patients. *Clin Rehabil.* 2009; 23(1):53-63.
8. Chang Y, Cheng S, Lin M, Gau F, Chao YC. The effectiveness of intradialytic leg ergometry exercise for improving sedentary life style and fatigue among patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud.* 2010; 47(11):1383-1388.
9. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte.* 2004; 10(4):308-313.
10. Fatouros IG, Pasadakis P, Sovatzidis A, Chatzinikolaou A, Panagoutsos S, Sivridis D, et al. Acute exercise may exacerbate oxidative stress response in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109:55-64.
11. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exper Fenn.* 1957; 35(3):307-315.
12. Maher JF. Replacement of renal function by dialysis - A textbook of dialysis. 3<sup>a</sup> ed. Kluwer Academic Publishers; c1989. p. 312.
13. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:85-89.
14. Farese S, Budmiger R, Aregger F, Bergmann I, Frey FJ, Uehlinger DE. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation and passive cycling movements on blood pressure and removal of urea and phosphate during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(4):745-752.
15. Orcy R, Antunes MF, Schiller T, Seus T, Böhlke M. Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: a controlled trial. *Hemodial Int.* 2014; 18(2):450-458.
16. Kirkman DL, Roberts LD, Kelm M, Wagner J, Jibani MM, Macdonald JH. Interaction between intradialytic exercise and hemodialysis adequacy. *Am J Nephrol.* 2013; 38(6):475-482.
17. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:2927-2931.
18. Giannaki CD, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, et al. The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO Journal.* 2011; 57:213-218.

19. Mohseni R, Zeydi AE, Ilali E, Adib-Hajbaghery M, Makhloogh A. The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Oman Medical Journal*. 2013; 28(5):345-349.
20. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006; 87:680-687.
21. Abdalla ME, AbdElgawad M, Alnahal A. Evaluation of pulmonary function in renal transplant recipients and chronic renal failure patients undergoing maintenance hemodialysis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62:145-150.
22. Blanchet F, Kanfer A, Cramer E, Benyahia A, Georges R, Méry JP, *et al*. Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis. *Kidney Int*. 1984; 26(4):430-435.
23. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, Léveillé M, Prud'homme M, Tédjedor A, *et al*. Hypoxemia during hemodialysis: a critical review of the facts. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11(4):281-297.
24. Moore GE, Painter PL, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Cardiovascular response to submaximal stationary cycling during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31(4):631-637.
25. Burke EJ, Germain MJ, Braden G, Fitzgibbons JP. Mild steady-state exercise during hemodialysis treatment. *Phys Sportsmed*. 1984; 12:153-157.
26. Germain MJ, Burke EJ, Braden GL, Fitzgibbons JP. Amelioration of hemodialysis-induced fall in PaO<sub>2</sub> with exercise. *Am J Nephrol*. 1985; 5(5):351-354.
27. Bianchi PD, Barp J, Thomé FS, Belló-Klein A. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. *J Bras Nefrol*. 2009; 31(3):175-182.
28. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D *et al*. Alterations in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovascular Research*. 2000; 47:618-623.
29. Montazerifar F, Hashemi M, Karajibani M, Dikshit M. Hemodialysis alters lipid profiles, total antioxidant capacity, and vitamins A, E, and C concentrations in humans. *J Med Food*. 2010; 13(6):1490-1493.

**Table 1.** The clinical characteristics of the groups.

		<b>CG (n = 15)</b>	<b>IG (n = 15)</b>	<b>P-value</b>
<b>Gender (male)</b>		12	11	-
<b>Age (years)</b>		53 ± 3	52 ± 5	0.200
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		27.8 ± 1.2	26.0 ± 1.1	0.104
<b>Duration of treatment (months)</b>		19 (10 - 45)	20 (8 - 64)	0.624
<b>CCI (points)</b>		5.0 ± 0.5	5.0 ± 0.6	0.200
<b>Race (n)</b>	<i>Black</i>	3	2	-
	<i>White</i>	12	13	-
<b>Cause of ESRD (n)</b>	<i>Diabetes mellitus</i>	5	4	-
	<i>Hypertension</i>	3	1	-
	<i>Glomerulonephritis</i>	3	1	-
	<i>Unknown</i>	1	6	-
	<i>Others</i>	2	3	-
<b>Smoking (n)</b>	<i>Yes/No</i>	1/4	2/6	-
	<i>Former smoker</i>	10	7	-

Data expressed as mean ± standard error or median (interquartile range). BMI = body mass index; CCI = Charlson comorbidity index; CG = control group; IG = intervention group; ESRD = end-stage renal disease.



**Table 2.** Comparisons between the differences ( $\Delta$ ) in measures of the groups, before and after an interval of 30 minutes.

	CG (n = 15)			IG (n = 15)			P-value
	Before	After	$\Delta$	Before	After	$\Delta$	
<b>MDA (<math>\mu</math>M)</b>	9.77 $\pm$ 2.70	11.00 $\pm$ 1.89	1.23 $\pm$ 2.23	9.34 $\pm$ 2.92	8.90 $\pm$ 1.47	-0.44 $\pm$ 3.11	0.666
<b>TAC (mM)</b>	2.543 $\pm$ 0,89	2.894 $\pm$ 1.17	0.351 $\pm$ 0.26	2.657 $\pm$ 0.96	2.530 $\pm$ 0.86	-0.126 $\pm$ 0.15	0.123
<b>Potassium (mEq/L)</b>	4.12 $\pm$ 0.15	3.99 $\pm$ 0.14	-0.13 $\pm$ 0.22	3.51 $\pm$ 0.12	3.73 $\pm$ 0.08	0.22 $\pm$ 0.18	0.087
<b>Urea (mg/dL)</b>	86.79 $\pm$ 7.76	84.71 $\pm$ 7.20	-2.07 $\pm$ 7.74	68.60 $\pm$ 6.57	71.07 $\pm$ 4.97	2.46 $\pm$ 6.10	0.649
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	6.21 $\pm$ 0.55	6.14 $\pm$ 0.52	-0.07 $\pm$ 0.58	4.70 $\pm$ 0.40	4.85 $\pm$ 0.26	0.14 $\pm$ 0.40	0.761
<b>Phosphorus (mg/dL)</b>	3.25 $\pm$ 0.32	3.10 $\pm$ 0.21	-0.14 $\pm$ 0.20	2.62 $\pm$ 0.21	2.80 $\pm$ 0.13	0.17 $\pm$ 0.21	0.297
<b>Magnesium (mEq/L)</b>	2.43 $\pm$ 0.14	2.33 $\pm$ 0.08	-0.10 $\pm$ 0.05	2.27 $\pm$ 0.07	2.25 $\pm$ 0.02	-0.02 $\pm$ 0.04	0.370
<b>pH</b>	7.400 $\pm$ 0.010	7.399 $\pm$ 0.010	-0.001 $\pm$ 0.005	7.399 $\pm$ 0.010	7.413 $\pm$ 0.013	0.014 $\pm$ 0.007	0.098
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	42.93 $\pm$ 1.08	43.19 $\pm$ 0.89	0.26 $\pm$ 0.98	41.44 $\pm$ 0.98	40.94 $\pm$ 1.51	-0.50 $\pm$ 0.79	0.553
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	25.95 $\pm$ 0.46	26.06 $\pm$ 0.42	0.11 $\pm$ 0.37	25.00 $\pm$ 0.46	25.42 $\pm$ 0.61	0.42 $\pm$ 0.44	0.600
<b>CO<sub>2</sub> total (mmol/L)</b>	27.32 $\pm$ 0.49	27.38 $\pm$ 0.42	0.06 $\pm$ 0.41	26.27 $\pm$ 0.47	26.67 $\pm$ 0.64	0.40 $\pm$ 0.45	0.583
<b>BE (mmol/L)</b>	0.94 $\pm$ 0.48	1.01 $\pm$ 0.49	0.06 $\pm$ 0.27	0.14 $\pm$ 0.50	0.82 $\pm$ 0.60	0.68 $\pm$ 0.42	0.240
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	87.24 $\pm$ 4.94	80.69 $\pm$ 5.06	-6.55 $\pm$ 1.90	67.90 $\pm$ 8.16	72.20 $\pm$ 9.25	4.30 $\pm$ 2.15	0.001
<b>sO<sub>2</sub> (%)</b>	97.20	96.60	-0.60 (-	95.85	96.45	1.10	0.003
	(96.2;97.55)(95.25;97.10) 2.8;-0.1) (70.62;97.50)(71.60;97.95) (0.10;2.0)						

Data expressed as mean  $\pm$  standard error or median (interquartile range). CG = control group; IG = intervention group; MDA = malondialdehyde; TAC = total antioxidant capacity; pCO<sub>2</sub> = partial pressure of carbon dioxide; HCO<sub>3</sub> = bicarbonate; CO<sub>2</sub> = carbon dioxide; BE = base excess; pO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen; sO<sub>2</sub> = oxygen saturation.  $\Delta$  = measure after 30 minutes less measure before 30 minutes.

**Table 3.** Comparisons between the differences ( $\Delta$ ) in measures before and after an interval of 30 minutes, with and without exercise performance, in intervention group.

	Without exercise (n = 15)			With exercise (n = 15)			P-value
	Before	After	$\Delta$	Before	After	$\Delta$	
<b>MDA (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	8.33 (3.00;14.68)	10.42 (4.90;17.21)	0.54 (- 5.04;6.5)	5.17 (3.54;10.05)	8.20 (5.24;12.68)	2.23 (- 0.6;7.83)	1.000
<b>TAC (mM)</b>	2.491 $\pm$ 0.90	2.847 $\pm$ 0.99	0.355 $\pm$ 0.20	2.694 $\pm$ 0.85	2.528 $\pm$ 0.87	-0.165 $\pm$ 0.12	0.027
<b>Potassium (mEq/L)</b>	3.8 (3.5;4.1)	3.7 (3.4;3.9)	-0.1 (- 0.2;0)	3.7 (3.4;4.0)	3.9 (3.5;4.4)	0.1 (- 0.2;0.3)	0.116
<b>Urea (mg/dL)</b>	80 (70.25;90.50)	73 (54.25;94.50)	-10 (-12;- 5.75)	70 (55.25;97.00)	75 (63.25;96.50)	-6 (- 10;3.25)	0.052
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	5.95 (4.49;6.37)	5.33 (4.23;6.31)	-0.62 (- 0.78;-0.35)	5.13 (4.12;5.97)	5.24 (4.13;6.31)	-0.51 (- 0.71;0.19)	0.338
<b>Phosphorus (mg/dL)</b>	3.0 (2.6;3.3)	2.9 (2.5;3.0)	-0.2 (- 0.4;0)	2.9 (2.2;3.5)	2.9 (2.5;3.4)	0.2 (- 0.3;0.37)	0.035
<b>Magnesium (mEq/L)</b>	2.31 $\pm$ 0.24	2.17 $\pm$ 0.39	-0.14 $\pm$ 0.08	2.36 $\pm$ 0.23	2.33 $\pm$ 0.21	-0.02 $\pm$ 0.02	0.244
<b>pH</b>	7.397 $\pm$ 0.042	7.405 $\pm$ 0.043	0.007 $\pm$ 0.004	7.400 $\pm$ 0.041	7.416 $\pm$ 0.049	0.016 $\pm$ 0.004	0.297
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	41.99 $\pm$ 4.45	41.60 $\pm$ 4.78	-0.38 $\pm$ 0.51	40.50 $\pm$ 4.0	40.06 $\pm$ 5.60	-0.43 $\pm$ 0.55	0.946
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	25.3 (24.2;26.0)	25.4 (24.0;26.6)	0.3 (- 0.4;1.2)	24.5 (23.6;25.8)	25.0 (23.8;26.1)	0.9 (- 0.6;1.7)	0.543
<b>CO<sub>2</sub> total (mmol/L)</b>	26.49 $\pm$ 1.55	26.67 $\pm$ 1.67	0.18 $\pm$ 0.26	25.71 $\pm$ 1.82	26.30 $\pm$ 2.41	0.59 $\pm$ 0.32	0.370
<b>BE (mmol/L)</b>	0.3 (-0.8;1.6)	0.6 (-0.6;1.9)	0.6 (0.2;1.2)	0.5 (-1.8;0.8)	0.3 (-0.8;1.7)	1.1 (- 0.5;1.9)	0.330
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	75.37 $\pm$ 28.68	74.60 $\pm$ 28.74	-0.76 $\pm$ 1.17	75.03 $\pm$ 29.78	77.75 $\pm$ 32.37	2.71 $\pm$ 1.81	0.037
<b>sO<sub>2</sub> (%)</b>	96.75 (78.45;97.60)	96.80 (75.35;97.40)	-0.2 (- 0.8;0.5)	96.50 (80.90;97.55)	97.30 (80.50;97.87)	0.3 (- 0.3;1.1)	0.024

Data expressed as mean  $\pm$  standard error or median (interquartile range). MDA = malondialdehyde; TAC = total antioxidant capacity; pCO<sub>2</sub> = partial pressure of carbon dioxide; HCO<sub>3</sub> = bicarbonate; CO<sub>2</sub> = carbon dioxide; BE = base excess; pO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen; sO<sub>2</sub> = oxygen saturation.  $\Delta$  = measure after 30 minutes less measure before 30 minutes.

**Table 4.** Total volume, concentration measurements, removed mass and clearance of solutes in the dialysate in intervention group (n = 9).

	<b>Without exercise</b>	<b>With exercise</b>	<b>P-value</b>
<b>Volume (liters)</b>	14.81 (14.24 – 23.27)	14.70 (14.32 – 19.94)	0.594
<b>[Cr] (mg/dL)</b>	1.64 ± 0.24	1.68 ± 0.21	0.561
<b>mCr (mg)</b>	272.24 ± 30.07	272.98 ± 31.46	0.895
<b>cCr (ml/minute)</b>	153.06 ± 10.00	151.28 ± 5.77	0.878
<b>[U] (mg/dL)</b>	34.11 ± 5.17	32.00 ± 4.09	0.352
<b>mU (mg)</b>	5558.71 ± 561.01	5189.22 ± 560.71	0.262
<b>cU (ml/minute)</b>	226.26 ± 15.31	227.51 ± 10.44	0.933
<b>[P] (mg/dL)</b>	0.70 (0.55 – 0.80)	0.70 (0.60 – 0.95)	0.777
<b>mP (mg)</b>	118.48 (102.94 – 153.46)	132.30 (93.77 – 165.10)	0.678
<b>cP (ml/minute)</b>	163.84 ± 16.13	147.30 ± 10.25	0.437
<b>[K] (mEq/L)</b>	2.4 (2.3 – 2.6)	2.5 (2.4 – 2.65)	0.365
<b>mK (mEq)</b>	40.17 (35.17 – 49.86)	39.03 (35.39 – 48.50)	0.859
<b>cK (ml/minute)</b>	336.36 (309.24 – 446.49)	304.83 (296.91 – 458.12)	0.161
<b>[Mg] (mg/dL)</b>	1.37 ± 0.06	1.36 ± 0.04	0.826
<b>mMg (mg)</b>	245.59 ± 22.85	234.17 ± 23.72	0.577
<b>cMg (ml/minute)</b>	383.52 ± 27.78	341.24 ± 35.24	0.228

Data expressed as mean ± standard error or median (interquartile range). [Cr] = creatinine concentration; mCr = mass of creatinine; cCr = creatinine clearance; [U] = urea concentration; mU = mass of urea; cU = urea clearance; [P] = phosphorus concentration; mP = mass of phosphorus; cP = phosphorus clearance; [K] = potassium concentration; mK = mass of potassium; cK = potassium clearance; [Mg] = magnesium concentration; mMg = mass of magnesium; cMg = magnesium clearance.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

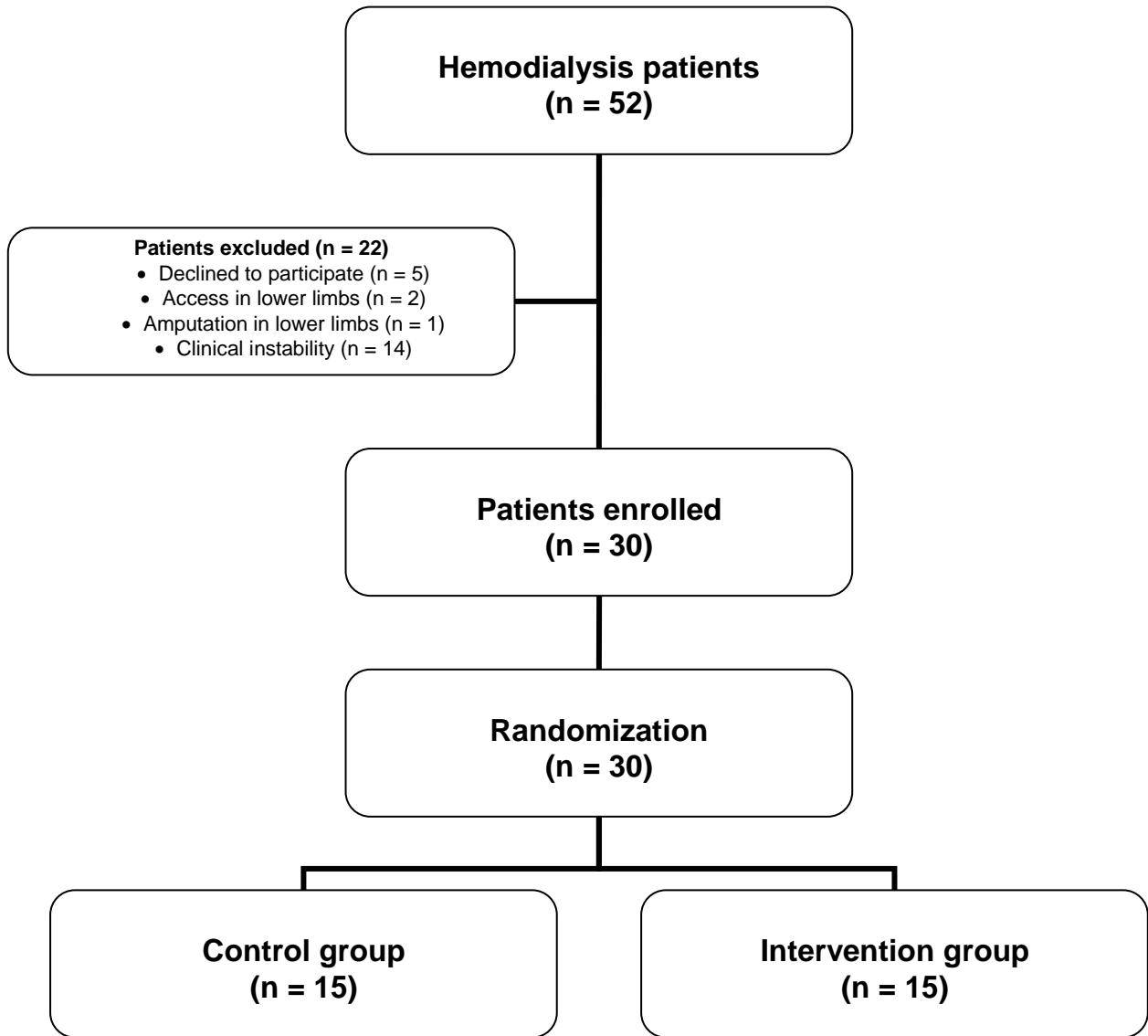
Ao fim deste estudo, é possível afirmar que a realização de exercício aeróbio intradialítico em uma sessão de hemodiálise inverteu a hipoxemia decorrente do tratamento hemodialítico e não causou modificações agudas no equilíbrio ácido-básico sangüíneo, o que é benéfico para os pacientes.

Por outro lado, houve diminuição da capacidade antioxidante total dos indivíduos e, apesar do aumento da concentração sérica de fósforo com a realização do exercício, não houve alterações na remoção dos solutos.

O tipo de atividade prescrita ao doente renal crônico deve ser baseado na frequência, intensidade e duração do exercício, tendo em vista o nível de condicionamento inicial e as condições clínicas do paciente. A equipe de profissionais deve encorajar a prática de exercícios físicos regulares.

Considerando os aspectos discutidos e as limitações mencionadas anteriormente, sugere-se o desenvolvimento de novos estudos utilizando exercício aeróbio intradialítico com duração e intensidade diferentes, a fim de aprimorar a prescrição do exercício de acordo com a necessidade de cada paciente e investigar como cada tipo de exercício pode modificar a bioquímica dos indivíduos com DRC, com o propósito de tornar a prática de exercício físico uma atividade rotineira e colaborativa com o tratamento hemodialítico.

**Figura 3** - Delineamento do estudo.



**Fonte:** Elaborado pela autora (2015) seguindo modelo CONSORT disponível no site <http://www.consort-statement.org>

**Figura 4** - Foto do posicionamento do paciente e equipamento para a realização da intervenção.



**ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA**

**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 140197

**Data da Versão do Projeto:**

**Pesquisadores:**

FERNANDO SALDANHA THOME

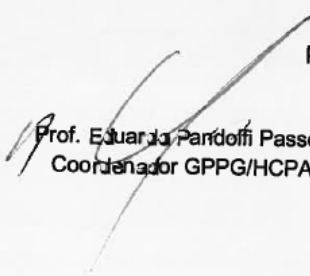
JOSEANE BOHM

**Título:** EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO DURANTE A HEMODIÁLISE SOBRE A REMOÇÃO DE SOLUTOS, GASOMETRIA VENOSA E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 29 de maio de 2014.

  
Prof. Eduardo Pandolfi Passos  
Coordenador GPPG/HCPA

## **ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO CONTROLE**

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa: Efeitos agudos do exercício aeróbico durante a hemodiálise sobre a remoção de solutos, gasometria venosa e estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica.

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar os efeitos do exercício físico durante a sessão de hemodiálise sobre os resultados de exames de sangue e dialisato em pessoas com doença renal crônica em diálise regular.

Serão convidados a participar deste estudo 34 indivíduos de ambos os sexos que realizam hemodiálise no Hospital de Clínicas. Os participantes serão distribuídos através de sorteio em um grupo que realizará exercício durante a hemodiálise (grupo intervenção) ou em um grupo que servirá como controle (grupo controle). O (A) Sr. (Sra.) foi selecionado (a) para o grupo controle.

Os participantes sorteados para o grupo controle realizarão duas coletas sanguíneas (ao redor de 10 mililitros cada) separadas por 30 minutos de intervalo controlado pelo cronômetro da máquina de hemodiálise em uma única sessão de diálise.

As coletas sanguíneas serão realizadas pela equipe técnica de enfermagem da Unidade de Hemodiálise, a partir da agulha arterial do equipamento de diálise. As amostras sanguíneas serão duplicadas, uma para análise dos marcadores bioquímicos e outra para análise de resíduos do metabolismo que podem causar prejuízo às células. Também será realizada a coleta do dialisato pelo pesquisador, líquido resultante do processo de hemodiálise que é descartado durante a sessão.

Além disso, os pesquisadores utilizarão dados referentes ao seu histórico clínico, sessão de tratamento e resultados de exames realizados, que estão armazenados no seu prontuário.

A participação neste estudo não trará benefício direto a você, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados obtidos poderão auxiliar na realização de estudos futuros. Estudos da literatura mostram que o tipo e a intensidade de exercício proposto nesse estudo não oferecem riscos significativos a sua saúde. É possível que você apresente alguns sintomas relacionados ao exercício: câibras, cansaço ou dor muscular. Você será observado e monitorado durante a realização do exercício, que será imediatamente suspenso se você apresentar ou relatar qualquer tipo de queixa.

Sua participação no estudo é totalmente voluntária e sua participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo a você. Além disso, não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação neste estudo e você não terá nenhum custo com relação aos procedimentos envolvidos.

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.



Todas suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com o pesquisador responsável Dr. Fernando Saldanha Thomé, médico nefrologista do Ambulatório de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (telefone de contato: 33598121).

Caso tiver dúvidas sobre este estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pode ser contatado para esclarecimentos através do telefone 33597640, de segunda à sexta, das 8 às 17 horas.

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

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO INTERVENÇÃO**

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa: Efeitos agudos do exercício aeróbio durante a hemodiálise sobre a remoção de solutos, gasometria venosa e estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica.

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar os efeitos do exercício durante a hemodiálise sobre os resultados de exames de sangue e dialisato em pessoas com doença renal crônica em diálise regular.

Serão convidados a participar deste estudo 34 indivíduos de ambos os sexos que realizam hemodiálise no Hospital de Clínicas. Os participantes serão distribuídos através de sorteio em um grupo que realizará exercício durante a hemodiálise (grupo intervenção) ou em um grupo que servirá como controle (grupo controle). O (A) Sr. (Sra.) foi selecionado (a) para o grupo intervenção.

Os participantes sorteados para o grupo intervenção realizarão, em uma sessão de hemodiálise, duas coletas sanguíneas (ao redor de 10 mililitros cada) separadas por 30 minutos de intervalo controlado pelo cronômetro do dialisador. Na semana seguinte, o participante realizará a intervenção, que consiste em uma coleta sanguínea seguida da realização de 30 minutos de exercício de intensidade moderada, utilizando um pedal de bicicleta que será acoplado à poltrona de hemodiálise e nova coleta imediatamente após o término do exercício.

Estudos da literatura mostram que o tipo e a intensidade de exercício proposto nesse estudo não oferecem riscos significativos a sua saúde. É possível que você apresente alguns sintomas relacionados ao exercício: câibras, cansaço ou dor muscular. Você será observado e monitorado durante

a realização do exercício, que será imediatamente suspenso se você apresentar ou relatar qualquer tipo de queixa.

As coletas sanguíneas serão realizadas pela equipe técnica de enfermagem da Unidade de Hemodiálise, a partir da agulha arterial do equipamento de diálise. As amostras sanguíneas serão duplicadas, uma para análise dos marcadores bioquímicos e outra para análise de resíduos do metabolismo que podem causar prejuízo às células. Também será realizada a coleta do dialisato pelo pesquisador, líquido resultante do processo de hemodiálise que é descartado durante a sessão.

Além disso, os pesquisadores utilizarão dados referentes ao seu histórico clínico, sessão de tratamento e resultados de exames realizados, que estão armazenados no seu prontuário.

Existe a expectativa de que ao final da pesquisa haja um benefício individual ou coletivo. Será realizada pela Educadora Física e Fisioterapeuta Joseane Böhm (telefone de contato: 99043735), com a orientação do Dr. Francisco Veronese (telefone de contato: 96229433) e com a supervisão e co-orientação do Médico Nefrologista Dr. Fernando Saldanha Thomé (telefone de contato: 99860257).

Pelo presente termo de consentimento livre esclarecido declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que deverei cumprir, dos riscos e dos benefícios.

Fui igualmente informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa;
- Da utilização dos dados armazenados no prontuário pelo pesquisador;
- Da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e por qualquer motivo e deixar de participar do estudo sem que isto acarrete prejuízo a minha pessoa no meu trabalho;
- Da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- Do compromisso de proporcionar informação correta e atualizada, ainda que possa afetar a minha vontade de continuar participando;
- De que não terei nenhum gasto ao aceitar participar da pesquisa.

Caso tiver dúvidas sobre este estudo posso contatar os pesquisadores responsáveis ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado na Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, 2º andar, sala 2227, pelo telefone: (51) 3359-7640.

Número do estudo: \_\_\_\_\_ Cód. de identificação do indivíduo: \_\_\_\_\_

Nome do indivíduo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Médico supervisor: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico supervisor: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Observação: O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do participante e a outra com o (a) pesquisador (a) responsável.

## ANEXO C - FICHA DE COLETA DE DADOS

### FICHA DE COLETA DE DADOS

Data:

Nome:

Registro no HCPA:

Telefone:

Peso:

Altura:

IMC:

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ anos

Raça: (1) Branco (2) Afro-descendente (3) Pardo (4) Asiático (5) Outro:

Profissão: \_\_\_\_\_

Peso pré-HD:

Peso pós-HD:

Data de início da HD: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tempo em HD: \_\_\_ meses

ICC:

Acesso vascular: (1) FAV

(2) Enxerto vascular

(3) Cateter temporário

(4) Cateter tunelizado

Causa da DRC: (1) DM

(2) HAS

(3) Glomerulopatia

(4) Doença renal policística

(5) Uropatia obstrutiva

(6) Doenças do colágeno

(7) Desconhecida

(8) Outras: \_\_\_\_\_

História prévia de Transplante Renal: (1) Não (2) Sim

Comorbidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tabagismo: (1) Não (2) Sim (3) Ex-tabagista

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO D - ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DO ESFORÇO DE BORG**

<b>6</b>	<b>SEM NENHUM ESFORÇO</b>
<b>7</b>	<b>EXTREMAMENTE LEVE</b>
<b>8</b>	
<b>9</b>	<b>MUITO LEVE</b>
<b>10</b>	
<b>11</b>	<b>LEVE</b>
<b>12</b>	
<b>13</b>	<b>UM POUCO INTENSO</b>
<b>14</b>	
<b>15</b>	<b>INTENSO</b>
<b>16</b>	
<b>17</b>	<b>MUITO INTENSO</b>
<b>18</b>	
<b>19</b>	<b>EXTREMAMENTE INTENSO</b>
<b>20</b>	<b>MÁXIMO ESFORÇO</b>

**Fonte:** Borg G, Hassmén P, Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1987; 56(6):679-685.



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	27
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	28
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	29
	2b	Specific objectives or hypotheses	30
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	30
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	30
	4b	Settings and locations where the data were collected	30
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	31
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	33
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	NA
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	30
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	NA
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	NA
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	NA
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	NA

		assessing outcomes) and how	
Statistical methods	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	NA
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	32
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	NA
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	44
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	44
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	NA
	14b	Why the trial ended or was stopped	NA
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	39
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	40
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	NA
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	NA
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	35
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	NA
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	33
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	NA
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	30
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	28

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).