

Eficácia de Modalidades de Treinamento Físico em Pacientes com Doença Renal Crônica Avançada em Tratamento de Hemodiálise: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise em Rede de Ensaio Clínicos Randomizados

TESE

Marcelo de Souza Teixeira

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**Eficácia de Modalidades de Treinamento Físico em Pacientes com Doença Renal
Crônica Avançada em Tratamento de Hemodiálise: Uma Revisão Sistemática e Meta-
Análise em Rede de Ensaio Clínicos Randomizados**

Aluno: Marcelo de Souza Teixeira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein

*Tese de doutorado apresentada como
requisito parcial para obtenção do título
de Doutor em Ciências
Cardiovasculares, à Universidade
Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares.*

Porto Alegre, julho de 2022.

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Teixeira, Marcelo

Eficácia de Modalidades de Treinamento Físico em Pacientes com Doença Renal Crônica Avançada em Tratamento de Hemodiálise: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise em Rede de Ensaio Clínicos Randomizados / Marcelo Teixeira. -- 2022.

157 f.

Orientador: Ricardo Stein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Treinamento Físico. 2. Doença Renal Crônica. 3. Hemodiálise. 4. Exercício Físico. I. Stein, Ricardo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Stein, pela oportunidade concedida para a conquista deste sonho. Agradeço profundamente por sua disponibilidade em ajudar sempre, com paciência e clareza em seus ensinamentos.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa CardioEx, que com estes anos de convívio compartilharam seu conhecimento e experiência, sempre dispostos para colaboração e aprendizado de novos conhecimentos. Todos os colegas são especiais pela contribuição em alguma etapa desta jornada, e agradeço muito a Juliana Beust, ao Gabriel Carvalho, a Eduarda Bittencourt e ao Douglas Soares. Um agradecimento especial ao colega Filipe Ferrari, que com toda sua experiência e qualidade, em muito contribuíram para a conclusão deste trabalho. Agradeço muito por todas as horas de trabalho e estudo que tivemos.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade de desenvolver pesquisa científica de alto nível e aprender com grandes Professores.

À minha família, que são meu porto seguro. Em especial minha esposa Emilene, que sempre me incentivou a buscar mais conhecimento. À minha mãe Teresinha, que com uma palavra simples, porém sábia, conseguia aliviar muitas das preocupações. Aos meus irmãos Frank e Andréa, que mesmo estando um pouco distantes de mim, sempre acreditaram que este sonho seria possível.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO	8
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Doença renal crônica	13
2.1.1 Conceitos	13
2.1.2 Epidemiologia	13
2.1.3 Fatores de Risco	15
2.2 Recomendações gerais para a prática de exercícios	16
2.3 Execício físico para indivíduos com doença renal crônica avançada em hemodiálise	19
2.3.1 Treinamento aeróbico intradialítico	19
2.3.2 Treinamento combinado intradialítico	20
2.3.3 Eletroestimulação neuromuscular intradialítica	22
2.3.4 treinamento muscular inspiratório intradialítico	22
2.3.5 Treinamento resistido intradialítico	23
2.3.6 Treinamento domiciliar	24
3. Referências da revisão da literatura	26
4. Objetivos e Hipóteses	42
5. Artigo 1	43
6. Material suplementar do artigo 1	93
7. Artigo 2	135
8. Artigo 3	157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM – American College of Sports Medicine

AHA/ACC – American Heart Association/America College of Cardiology

APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

AVC – Acidente vascular cerebral

CRP – C reactive protein

DAC – Doença arterial coronariana

DCV – Doenças cardiovasculares

DRC – Doença renal crônica

DRCA – Doença renal crônica avançada

ECR – Ensaio clínico randomizado

EENM – Eletroestimulação neuromuscular

FITT-VP – Frequência, intensidade, tempo, tipo, volume e progressão

HB – Home based training

HD - Hemodiálise

NMA – Network meta-analysis

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C-reativa

PI_{MÁX} – Pressão inspiratória máxima

pmp – Por milhão de pessoas

PNS – Pesquisa Nacional em Saúde

SUCRA - surface under the cumulative ranking curve analysis (superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa)

TA – Treinamento aeróbico

TC – Treinamento combinado

TCPE – Teste cardiopulmonar de esforço

TC6m – Teste de caminhada de seis minutos

TD – Treinamento domiciliar

TF – Treinamento físico

TFG – Taxa de filtração glomerular

TMI – Treinamento muscular inspiratório

TR – Treinamento resistido

TRS – Terapia Renal Substitutiva

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática com meta-análise em rede para comparar e classificar a eficácia de diferentes modalidades de treinamento físico (TF) em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento de hemodiálise (HD).

Métodos: Ensaios clínicos randomizados foram pesquisados sistematicamente em seis bases de dados eletrônicas desde a data mais antiga disponível até 20 de março de 2022.

Resultados: Foram incluídos 82 estudos (N = 3.548) que avaliaram seis diferentes intervenções baseadas em exercício: cinco durante as sessões de HD (treinamento aeróbico, resistido, combinado [aeróbico + resistido], treinamento muscular inspiratório e eletroestimulação neuromuscular), bem como o treinamento domiciliar. Em relação às comparações diretas ou indiretas das intervenções entre si, o treinamento combinado (TC) aumentou a distância no teste de caminhada de 6 minutos quando comparado ao treinamento resistido (TR) isolado (MD = 55,38 m; intervalo de confiança de 95%, 10,28 a 100,47). De acordo com a superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa (SUCRA), o treinamento domiciliar (TD) foi classificado como a melhor intervenção para melhorar o consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) e a pressão arterial sistólica (PAS). Quanto às demais comparações dos grupos de intervenção entre si, nenhuma delas apresentou resultados significativos para os demais desfechos analisados (Kt/V, proteína C-reativa (PCR), pressão arterial diastólica (PAD), e SF-36 funções física e mental).

Conclusão: Nossos resultados sugerem que o TC intradialítico é superior ao TR isolado na melhora da capacidade funcional. O treinamento domiciliar foi classificado como a melhor intervenção para aumentar o VO_{2pico} e reduzir a PAD. Portanto, sugerimos que ambos os treinamentos, intradialítico e domiciliar, devam ser encorajados para esses indivíduos.

Palavras-chave: Doença renal avançada; Exercício intradialítico; Exercício domiciliar; Meta-análise em rede.

ABSTRACT

Objective: A systematic review with network meta-analysis was performed to compare and rank the efficacy of different modalities of physical training in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD).

Methods: Randomized clinical trials were searched in six electronic databases from the inception to March 20, 2022.

Results: 82 studies (N = 3,548) were included, which evaluated six different exercise-based interventions: five during HD sessions (aerobic, resistance, combined [aerobic plus resistance] training, inspiratory muscle training, and neurofunctional electrostimulation), in addition to the home-based training. Regarding the comparisons of the intervention groups among themselves, combined training (CT) increased the distance in the 6-minute walk test when compared to resistance training (RT) alone (MD = 55.38 m; 95% confidence interval, 10.28 to 100.47). According to surface under the cumulative ranking curve analysis (SUCRA), home-based training (HB) was ranked as the best intervention to improve peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and systolic blood pressure (SBP). As for the other comparisons between the intervention groups, none of them showed significant results for the other outcomes analyzed (Kt/V, C-reactive protein (CRP), diastolic blood pressure (DBP), SF-36 physical and mental functions).

Conclusion: Our results suggest that intradialytic CT is superior to RT alone in improving functional capacity. Home-based training was ranked as the best intervention to improve VO_{2peak} and SBP. Therefore, we suggest that both intradialytic and home-based training should be encouraged for these individuals.

Keywords: End-stage renal disease; Intradialytic training; Home-based exercise; Network meta-analysis.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma entidade complexa, de múltiplas facetas, e considerada um problema de saúde pública mundial.¹ Foi relatada como uma das principais causas de morbimortalidade do século 21,² responsável por cerca de 1 milhão de mortes por ano ao redor do mundo.³ Apresentando uma alta taxa de prevalência, estima-se que a DRC afete aproximadamente 13% de indivíduos globalmente.⁴ Dentre as suas complicações mais sérias e importantes, destaca-se o aumento exponencial no risco de doenças cardiovasculares (DCV).⁵

Tradicionalmente, define-se DRC quando ao menos um dos seguintes fatores está presente: indicativos de lesão renal ou uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada abaixo de 60 mL/min/1,73m². A TFG objetiva avaliar se os rins estão filtrando adequadamente os resíduos tóxicos do sangue. Mais especificamente, a DRC pode ser classificada de acordo com cinco estágios, tomando como base a TFG estimada,⁶ como segue:

- Estágio 1: TFG >90 mL/min/1,73 m² (lesão renal – como proteinúria – com função renal normal ou aumentada);
- Estágio 2: TFG entre 60-89 mL/min/1,73 m² (lesão renal com redução leve da função renal);
- Estágio 3: TFG entre 30-59 mL/min/1,73 m² (função renal moderada);
- Estágio 4: TFG entre 15-29 mL/min/1,73 m² (função renal gravemente reduzida);
- Estágio 5: TFG <15 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal);
- Estágio 5D: necessidade hemodiálise (HD), diálise peritoneal, ou transplante renal.

A fase mais avançada da DRC – como o próprio nome indica – corresponde à faixa de função renal na qual os rins não conseguem mais exercer as suas funções fisiológicas. Nesta fase, o indivíduo passa a cursar com uma série de sintomas, como fadiga, dor e distúrbios do sono.⁶ Por sua vez, um estilo de vida saudável (leia-se: atividade física regular e bons hábitos alimentares) deve ser visualizado e almejado como pilar importante na rotina dessas pessoas, especialmente quando se objetiva o gerenciamento de fatores de risco cardiovascular.⁷

Evidências crescentes têm mostrado que pacientes com DRC em HD apresentam capacidade aeróbica, força muscular e tolerância ao exercício severamente reduzidos, fatores que contribuem para o aumento da inatividade física.^{8,9} Além disso, o comportamento comumente sedentário observado na população acometida pela DRC em HD é um dos principais fatores de risco cardiovascular e de aumento da mortalidade.¹⁰⁻¹²

O incentivo à prática de exercício físico é um recurso terapêutico adjunto utilizado para promover melhorias na saúde de pacientes com DRC em HD. Diversos estudos têm observado benefícios do exercício nessa população, tanto no período em que o paciente está "fora" do hospital (treinamento domiciliar) quanto durante as sessões de HD (treinamento intradialítico). Evidências apontam para, dentre outros parâmetros, melhora da capacidade funcional, perfil lipídico, pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca e qualidade de vida.¹³⁻¹⁵

Até o presente momento, ensaios clínicos randomizados (ECRs) se propuseram a avaliar diversos protocolos de treinamento intradialítico em indivíduos com DRC em HD, a citar: treinamento aeróbico (TA),¹⁵ treinamento resistido (TR),¹⁶ treinamento combinado (TC) (aeróbico + resistido),¹⁷ treinamento muscular inspiratório (TMI),¹⁸ e

estimulação elétrica neuromuscular (EENM),¹⁹ além do treinamento domiciliar (TD).²⁰ Ademais, revisões sistemáticas e meta-análises buscaram analisar qual protocolo de intervenção com exercício seria o mais eficaz sobre uma série de importantes desfechos nesse cenário.^{14,21,22} Estas sugeriram que o TC intradialítico seria a melhor estratégia para promover alguns dos benefícios citados no parágrafo anterior. No entanto, estas meta-análises são, na sua grande maioria, compostas por comparações tradicionais por pares versus grupos de tratamento usual (sem exercício); este tipo de estudo traz limitações para possíveis conclusões mais assertivas sobre uma possível superioridade de uma modalidade de treinamento físico sobre a outra, uma vez que não há comparação direta ou indireta entre as intervenções. Nesse sentido, foi identificada apenas uma revisão sistemática com meta-análise em rede (do inglês, network meta-analysis – NMA) que buscou analisar as possíveis diferentes respostas de algumas modalidades de treinamento sobre a capacidade aeróbica e pressão arterial.²³ O TC foi a modalidade mais eficaz para melhorar ambas as variáveis. Entretanto, além de ter englobado apenas intervenções com treinamento intradialítico, este estudo foi restrito ao TA, TR e TC.²³

Devido à incerteza e escassez de evidências de comparações abrangentes, diretas e indiretas sobre diferentes modalidades de exercício para essa população, elaboramos uma revisão sistemática e meta-análise em rede com o objetivo de comparar e classificar a eficácia de seis diferentes intervenções baseadas em exercícios e oito diferentes desfechos para indivíduos diagnosticados com DRC e sob tratamento de HD, a qual é apresentada em um capítulo subsequente.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Conceitos

A doença renal crônica (DRC) constitui um importante problema médico e de saúde pública mundial, caracterizada predominantemente por perda progressiva da função renal, com conseqüente perda da capacidade de filtrar o sangue e manter a homeostase corporal.²⁴ Costuma ser silenciosa nas fases iniciais, podendo, até então, não apresentar sinais e/ou sintomas. À medida em que o tempo vai passando, a doença tende a progredir e, nas fases mais avançadas, os sintomas começam a surgir. Nesse sentido, pode ser observada uremia progressiva, anemia, anormalidades eletrolíticas, distúrbios minerais e ósseos, dentre outros; caso não ocorra uma intervenção terapêutica adequada o prognóstico passa a ser muito reservado.² Algumas comorbidades e causas diretas comuns e inerentes à disfunção renal são o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e a glomerulonefrite.^{6,25}

Para cada um dos estágios da DRC, a qualidade de vida do paciente encontra-se substancialmente inferior quando comparada à de indivíduos sadios.²⁶ É importante intervir com estímulos visando a educação e a modificação do estilo de vida destes pacientes, com o objetivo de promover melhorias neste cenário e, conseqüentemente, no seu prognóstico.

2.1.2 Epidemiologia

Projeções futuras acerca da DRC são extremamente preocupantes. Até 2040, essa entidade pode se tornar a 5ª principal causa de morte no mundo.²³ Estima-se uma prevalência global de DRC ao redor de 8% e 16%, dependendo da localidade em que a pesquisa foi conduzida.⁶ Acredita-se, mais especificamente, que a DRC afete entre 560.000.000 e 1.120.000.000 de pessoas. Nos Estados Unidos, a prevalência de DRC na

população adulta era de quase 15% entre os anos de 2011 e 2014 (703.243 casos), com mais 124 mil novos casos em 2015, apresentando taxa de incidência de 378 pacientes por milhão/ano; destes, aproximadamente 87% estavam em tratamento renal substitutivo (TRS).²⁷

Na América Latina, a incidência foi de 167,8 por milhão/ano em 2005²⁸ e, no Brasil, de 431 por milhão/ano em 2004.²⁹ Na pesquisa do Censo Brasileiro de 2002, a previsão para 2004 era de que existiriam cerca de 1,2 a 1,5 milhão de brasileiros com DRC.³¹ Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2014, a prevalência de DRC autorreferida foi de 1,42%, ou seja, aproximadamente dois milhões de indivíduos da população no país, o que revela a dimensão da doença no Brasil.³²

Em relação à DRC em HD, a prevalência é de aproximadamente 1% da população mundial,³³ algo em torno de 70.000.000 de pessoas. No Brasil, a evolução desta condição mostrou-se constante no intervalo de uma década, entre os anos de 1994 e 2004; nesse cenário, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais do que dobrou (de 24.000 em 1994 para 59.153 em 2004). Também neste período, o gasto com o programa de diálise e transplante renal no Brasil situou-se ao redor de 1,4 bilhão de reais ao ano.³² No período correspondente aos anos de 2000 a 2006, uma pesquisa de monitoramento da DRC em HD no Brasil, realizada por meio do subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), analisou o perfil epidemiológico dos indivíduos que ingressaram na TRS e identificou aproximadamente 150 mil pacientes em diálise, com incidência estimada em 119,8 por milhão/ano.³⁴ No ano de 2016, dados do Censo Brasileiro de Diálise Crônica revelaram a existência de 122.825 portadores de DRC que estavam em TRS, e a prevalência de DRC em HD foi de 596 por milhão/ano, com incidência de 193 por milhão/ano.³⁵

Dados mais recentes apontaram que o Brasil apresentou uma prevalência de 610 pacientes por milhão/ano em 2017, com estimativa de mais de 126 mil brasileiros realizando terapia de HD.³⁵ Nesse cenário, a projeção para os anos seguintes é de aumento na incidência de DRC em HD, principalmente pelo aumento da média de idade populacional.³³ Os dados da evolução epidemiológica da DRC em HD no Brasil são apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Cenário da Evolução da DRC em HD no Brasil

Doença Renal Crônica em HD no Brasil			
Ano	Pacientes em diálise	Prevalência (pmp)	Incidência (pmp)
1994	24.000	-	
2004	59.153	-	199,8
2016	122.825	596	193
2017	126.000	610	-

Nota: pmp = por milhão de pessoas.

2.1.3 Fatores de Risco

Evidências demonstram que portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, ou histórico familiar positivo para DRC, estão mais suscetíveis ao desenvolvimento desta doença.^{36,37,39} Além disso, outras causas muito comuns são a glomerulonefrite e doenças renais císticas; todavia, acredita-se que a causa da DRC ainda não está totalmente elucidada.² Para estes indivíduos, a doença cardiovascular

(DCV) representa a principal causa de morbimortalidade, contribuindo para cerca de 40% dos casos.^{39,40}

A incidência de DRC em hipertensos é de cerca de 156 casos por milhão de pessoas, como apontado por um estudo com seguimento de 16 anos com 332.500 homens entre 35 e 57 anos de idade.³⁶ O risco de desenvolvimento de nefropatia é de cerca de 30% nos diabéticos tipo 1 e de 20% nos diabéticos tipo 2.³⁷ No Brasil, dentre 2.467.812 pacientes com hipertensão e/ou diabetes cadastrados no programa HiperDia do Ministério da Saúde em 29 de março de 2004, a frequência de doenças renais foi de 6,63% (175.227 casos).³⁸

Aguiar et al.⁴¹ identificaram uma razão de chances para desenvolvimento de DRC de 8,55 para indivíduos com mais de 65 anos, 2,81 para indivíduos hipertensos, 2,78 para diabéticos, e 3,07 para aqueles com hipercolesterolemia. Por outro lado, naqueles indivíduos que se consideravam ativos no seu tempo livre, foi identificada um possível efeito protetor por uma razão de chances = 0,67.

2.2 Recomendações Gerais para a Prática de Exercícios

O estímulo à prática de exercícios regulares deve fazer parte do cotidiano de todos os indivíduos, sejam eles “doentes” ou “saudáveis”. Evidências robustas e inequívocas apontam para uma série de benefícios proporcionados por um estilo de vida ativo.⁴³

As recomendações sobre frequência, intensidade, tempo, tipo, volume e progressão (FITT-VP) do *American College of Sports Medicine* (ACSM) para melhoria do condicionamento aeróbico incluem uma frequência de atividade física de 3 a 5 vezes por semana, em intensidade moderada (40% a 59% da frequência cardíaca reserva), 30-

60 minutos diários, exercícios aeróbicos rítmicos (por exemplo, caminhada) e uma progressão de volume adaptada aos objetivos de cada indivíduo.⁴⁴

Segundo o ACSM,⁴⁵ atividade física e exercício praticados com regularidade estão associados a benefícios de saúde física e mental, retardando a mortalidade por todas as causas; os mesmos benefícios também podem ser identificados ao aumentar a quantidade de atividade física, reduzindo o comportamento sedentário. Exercício e atividade física reduzem o risco de desenvolver doença coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), diabetes tipo 2 e algumas formas de câncer (por exemplo, câncer de cólon e mama).⁴⁶

Em alguns trechos deste documento são observadas referências que citam a terminologia “exercício físico”, e em outras, “atividade física”. A atividade física é um termo mais abrangente, tendo em vista que está relacionada a todo movimento que gera um gasto calórico superior ao estado de repouso.⁴⁷ Por exemplo, o simples fato de andar se enquadra no conceito de atividade física; por outro lado, exercício físico possui uma função mais específica, onde é praticado de forma sistematizada, visando o aprimoramento de alguma valência física, como força, potência, resistência, etc.⁴⁷ Em síntese, todo exercício físico é uma atividade física, todavia, nem toda atividade física é um exercício físico.

Os benefícios para a saúde dos exercícios e da atividade física regular foram bem estabelecidos, e são considerados pilares na manutenção e melhoria da saúde cardiovascular.⁴⁸ Sabemos que exercício e atividade física reduzem a pressão arterial; melhoram o perfil de lipoproteínas, PCR e outros biomarcadores de DAC; aumentam a sensibilidade à insulina e desempenham um papel importante no controle de peso.⁴⁶ De particular relevância para os idosos, o exercício preserva a massa óssea e reduz o risco de queda.⁴⁹ A prevenção e a melhora de transtornos depressivos leves a moderados e de

ansiedade podem ocorrer com o exercício.⁵⁰⁻⁵⁴ E um estilo de vida fisicamente ativo aumenta os sentimentos de “energia”, bem-estar, qualidade de vida e função cognitiva, estando associado a um menor risco de declínio cognitivo e demência.⁵⁵⁻⁵⁸

Para os pacientes com DRC em HD, as intervenções com exercícios têm se mostrado benéficas, com resultados positivos para a redução da sensação de fadiga, sintoma debilitante que afeta 55% a 97% dos pacientes em diálise,^{59,60} melhorando após o treinamento físico.^{61,63} O exercício também apresentou bons resultados para melhorar os sintomas da depressão,⁶³ que afeta 23% a 39% dos adultos em diálise.⁶⁴ Revisões sistemáticas têm demonstrado que intervenções com treinamento físico (TF) apresentam resultados benéficos para a capacidade funcional e para a qualidade de vida em adultos com DRC em HD, provavelmente pelo aumento na capacidade cardiorrespiratória e da força.^{7,14,21-23}

Outros benefícios do TF se relacionam a composição corporal, a pressão arterial, o perfil lipídico e o controle glicêmico, que melhoram substancialmente em intervenções de treinamento físico.^{65,66}

As diretrizes do AHA/ACC de 2019,⁶⁷ corroboram as recomendações do ACSM, porém, ressaltam que para adultos incapazes de cumprir estas recomendações mínimas de atividade física, praticar alguma atividade física de intensidade moderada ou vigorosa, mesmo que em quantidade de tempo menor do que a recomendada, pode trazer benefícios. Para indivíduos incapazes de atingir o mínimo recomendado, incentivar pelo menos alguma atividade física moderada a vigorosa entre os inativos (ou seja, nenhuma atividade física moderada a vigorosa) ou aumentar a quantidade naqueles insuficientemente ativos ainda é provavelmente benéfico. E estratégias devem ser implementadas para aumentar ainda mais a atividade física naqueles que atingem valores abaixo do desejado. E indivíduos com deficiências funcionais significativas

podem precisar de modificações e orientações mais específicas sobre o tipo, duração e intensidade da atividade física.

Para o manejo das intervenções com exercícios para pacientes com DRC em HD, as Diretrizes de Prática Clínica do KDOQI de 2005 para prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes em Diálise recomendam a prática de exercícios por 30 minutos em intensidade moderada na maioria dos dias para adultos em diálise.⁶⁸

2.3 Exercício Físico para Indivíduos com Doença Renal Crônica Avançada

2.3.1 Treinamento Aeróbico Intradialítico

As intervenções com treinamento aeróbico (TA) intradialítico são muito comuns na literatura.⁶⁹⁻⁷⁵ Este tipo de treinamento pode ser executado com a utilização de ciclo ergômetros, os quais são adaptados ao leito hospitalar ou à cadeira onde os pacientes permanecem durante as sessões de HD. Na maioria das vezes, é realizado nas 2 primeiras horas do tratamento de HD. Porém, há uma grande variabilidade nas intervenções quanto ao volume, intensidade e duração dos treinamentos.

Ainda na década de 1990, Carmack⁷⁶ conduziu um estudo com pacientes com DRC em HD onde foi avaliado VO_{2pico} de 48 pacientes randomizados para TA ou grupo controle (sem exercício). O grupo TA apresentou aumento de $2,80 \text{ ml/kg/min}^{-1}$, enquanto o grupo controle $0,90 \text{ ml/kg/min}^{-1}$. O grupo TA treinou de 20 a 30 minutos de exercícios aeróbicos em ciclo ergômetros, 3 vezes por semana, por 10 semanas.

Em 2005, van Vilsteren,⁷⁷ através de um ensaio clínico randomizado (ECR), dividiu 103 pacientes em grupo TA ou controle. A intervenção consistia em TA de 30 minutos, 3 vezes por semana, durante 12 semanas. Novamente, houve um aumento significativo no grupo intervenção em relação ao VO_{2pico} ($2,58 \text{ ml/kg/min}^{-1}$), ao passo que o grupo controle aumentou em apenas $0,12 \text{ ml/kg/min}^{-1}$. Além de melhoras no

VO₂pico, outro importante marcador de capacidade funcional também foi avaliado no cenário da DRC em HD. Nesse sentido, 34 indivíduos em HD realizaram TA que consistiu em 10-15 minutos de exercício em ciclo ergômetro, em intensidade moderada-alta durante 12 semanas, 3 vezes por semana. Foi observado aumento de 33 metros na distância percorrida no grupo TA; por sua vez, o grupo controle apresentou uma redução de 18 metros no desempenho do teste.⁷⁸ Outros diversos ECR observaram benefícios semelhantes no teste de caminhada de 6 minutos.⁷⁹⁻⁸¹

Outros benefícios, além da capacidade funcional, também foram relatados com a prática do TA. Estudos têm demonstrado uma capacidade potencial do TA em melhorar o perfil inflamatório dos pacientes com DRC em HD, reduzindo a concentração de PCR.⁸¹⁻⁸³ Kopple et al.⁸⁴ encontraram redução média de 2,0 mg/L nos níveis de PCR no grupo randomizado para TA, ao passo que observaram aumento médio de 0,7 mg/L no grupo sem exercício.

2.3.2 Treinamento Combinado Intradialítico

Com base nos resultados de meta-análises recentes,^{7,14,21-23} indicando o TC como a modalidade mais eficaz para promover a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes em HD, o interesse pela pesquisa com esta modalidade de treinamento cresceu nos últimos anos.^{85,94,95} Tal qual as intervenções com TA, os estudos com TC apresentaram alta variabilidade em seus protocolos. Mesmo assim, esta intervenção apresentou resultados positivos nas comparações diretas com grupo controle para os desfechos de capacidade funcional, Kt/V e pressão arterial. Pela natureza desta intervenção combinar exercícios aeróbicos com exercícios resistidos, os equipamentos mais utilizados são ciclo ergômetros, pesos livres, caneleiras e bandas elásticas.

Recentemente, o estudo de Andrade⁸⁵ acompanhou 39 pacientes, sendo 20 alocados para TC, onde a intervenção consistiu em TA por 20 minutos e TR em 2 séries de 18 a 12 repetições, 3 vezes por semana, durante 12 semanas, obtendo resultados de $3,13 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ no grupo TC e $-0,18 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ no grupo controle. Um outro estudo⁸⁶, avaliando 19 pacientes em TC, apresentou resultado semelhante com aumentos do VO_2pico de $4,40 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ para o grupo TC e $-0,20 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ para os controles. Os pacientes treinaram durante 1 hora, dividida em partes iguais para o treinamento aeróbico e resistido, 3 vezes por semana, durante 40 semanas.

Outros estudos avaliaram capacidade funcional com teste de caminhada de seis minutos.⁹¹⁻⁹⁵ O estudo de Orcy⁹¹ avaliou TC6m em 24 pacientes, 12 deles alocados para TC e 12 para TR, com resultados de 39,70 metros para o grupo TC e -19,30 metros para TR. O treinamento consistia em TA de 20 minutos, e 2 séries de 10 a 15 repetições de treinamento resistido para os principais grupos musculares, 3 vezes por semana, durante 10 semanas. Mais recentemente, Huang⁹⁶ conduziu protocolo de TC durante 30 minutos, durante 24 semanas, em 32 pacientes, divididos igualmente para TC e controle. Foi observado aumento de 42,62 metros no grupo TC e uma redução de 3,41 metros na média de distância percorrida pelo grupo controle. Este estudo também evidenciou resultado positivo para pressão arterial sistólica e diastólica, com TC reduzindo PAS 8,50 mmHg, e controle reduzindo 1,63 mmHg. Para PAD as reduções foram 6,50 e 2,32 mmHg respectivamente. Em comparação direta de TC com grupos controle, observa-se uma redução média de PAD de -6,31mmHg, com IC95% de -10,27mmHg a -2,35mmHg.

2.3.3 Eletroestimulação Neuromuscular Intradialítica

Intervenções com eletroestimulação neuromuscular necessitam maior investigação, pois há um pequeno número de publicações na literatura.^{97,98} Os resultados destes estudos, embora não apresentem significância estatística, demonstram potencial através de melhoras clínicas nas suas avaliações.

O estudo de Roxo⁹⁷ avaliou capacidade funcional com TC6m em 42 pacientes, 20 destes recebendo intervenção com eletroestimulação, por 8 semanas, 3 vezes por semana. Seus resultados foram um aumento de 22,80 metros para intervenção e redução -2,80 metros para os controles. Schardong¹⁹, avaliou TC6m de 24 pacientes, 11 deles com EENM 3 vezes por semana, durante 8 semanas. Seus resultados foram 21,48 metros no grupo EENM e 8,70 metros nos controles.

McGregor⁷³ avaliou VO_2 pico e pressão arterial em 64 pacientes com a intervenção de EENM aplicada 3 vezes por semana, durante 10 semanas. Observaram aumento de $1,31 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ para o grupo eletroestimulação e $-0,37 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ para os controles.

2.3.4 Treinamento Muscular Inspiratório Intradialítico

Apesar da escassez de publicações com a intervenção de treinamento muscular inspiratório (TMI),⁹⁹⁻¹⁰¹ observamos resultados interessantes para os resultados de capacidade funcional. Com este desfecho tendo sido avaliado pelo TC6m. Para o futuro, novos estudos com esta intervenção, avaliando capacidade funcional pelo VO_2 pico seriam muito importantes para elucidar os benefícios desta intervenção. Este tipo de treinamento utiliza um incentivador respiratório de carga pressórica linear, onde o

paciente utiliza um clipe nasal e respira por um bucal com uma resistência no ramo inspiratório,

Os protocolos utilizados nos estudos encontrados, apresentaram similaridades no volume e duração da intervenção. A intensidade variou entre 40% e 50% de pressão inspiratória máxima ($PI_{MÁX}$). Em 2013, Pelizzaro⁹⁹ avaliou os desfechos de TC6m em 45 pacientes, 14 deles recebendo intervenção com TMI 3 vezes por semana, durante 10 semanas. Seus resultados foram de 64,90 metros para os pacientes em TMI e 0,30 metros para o grupo controle. Campos¹⁸, em 2018, em um período de apenas 8 semanas de acompanhamento, encontrou aumento de 78,50 metros para o TMI e -50,00 metros nos controles. Um terceiro estudo identificou aumentos de 20,79 metros no grupo TMI e redução 1,96 metros nos controles. A rotina de treinamento consistia em realizar 3 séries de 15 inspirações com intervalo de 60 segundos entre as séries.^{100,101}

2.3.5 Treinamento Resistido Intradialítico

O treinamento resistido (TR), não observou resultados significativos para a capacidade funcional, como TA, TC e TMI. Contudo, esta intervenção se mostrou eficaz para reduzir a concentração de PCR. Os equipamentos necessários para esta intervenção são pesos livres, caneleiras, bolas suíças e bandas elásticas.^{16,102-106}

Em 2007, Cheema¹⁰² avaliou TC6m, Kt/V e PCR em 49 pacientes, 24 deles receberam intervenção de TR por 12 semanas, 3 vezes por semana, realizando 10 tipos de exercício resistido, a uma intensidade alta, com 2 séries de 8 repetições. Este estudo observou um aumento de 16,70 metros para o grupo TR e uma redução de 2,90 metros nos controles, e para PCR, os resultados foram -1,00 mg/L e 3,90 mg/L. Pelizzaro et al.⁹⁹ acompanhando 15 pacientes em TR, encontraram resultado semelhante, com 30,40

metros no TR e 0,30 metros no controle. Sua intervenção consistiu em 3 séries de 15 repetições a uma intensidade de 50% de 1RM, durante 10 semanas.

O estudo de Cheng et al.¹⁰⁷ em 2019, avaliou pressão arterial de 132 pacientes, com 67 em TR, com 120 semanas de duração, 3 vezes por semana, onde os pacientes faziam séries de 8 a 12 repetições para cada exercício, até atingir 20 minutos de treinamento. Este estudo mostrou uma redução na PAD de -1,58 mmHg contra -0,33 mmHg no grupo controle.

Em comparação geral de TR *versus* controle, esta intervenção foi a única a apresentar diferença significativa na melhora do domínio físico da qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36. A média de aumento no score foi de 11,07 pontos.

2.3.6 Treinamento Domiciliar (TD)

Apesar desta intervenção aparecer em volume mais reduzido na literatura,^{20,108-110} e da grande variabilidade nos protocolos de intervenção, seus resultados se mostraram interessantes, sobretudo para o desfecho de VO_2 pico.

No final da década de 90 e início dos anos 2000, surgiram dois estudos^{109,110} que avaliaram a capacidade funcional pelo VO_2 pico, ambos com desenho de intervenção com TD semelhante. Os estudos contaram com 10, e 17 pacientes, respectivamente, no grupo de intervenção. Eles observaram resultados 7,00 ml/kg/min⁻¹ e 5,50 ml/kg/min⁻¹, com os controles apresentando 0,00 ml/kg/min⁻¹ e -0,50 ml/kg/min⁻¹. Estes estudos aplicaram um protocolo de 30 minutos de atividades aeróbicas, com frequência de 3 vezes na semana, durante 24 semanas.

Mais recentemente, identificamos alguns estudos que avaliaram a capacidade funcional utilizando o TC6m. Estes estudos foram publicados entre os anos de 2016 e 2018, Pomidori¹⁰⁸, observou um aumento da distância percorrida no teste de 39,0 metros

contra 3,0 metros do grupo controle. Os demais também observaram resultados promissores, com resultados de 60,5 e 33,9 metros para o grupo TD e -6,60 e -1,0 metros para os controles.^{17,110}

3. Referências

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260-72.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
3. Garibotto G. A Changing Perspective for Treatment of Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2021 Aug 27;10(17):3840.
4. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022;39(1):33-43.
5. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl):S1-S145.
6. KDOQI 2002 National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Disponível em: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm>. Acessado em 18 de junho, 2022.
7. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011;(10):CD003236.
8. Wallin H, Asp AM, Wallquist C, Jansson E, Caidahl K, Hylander et al. Gradual reduction in exercise capacity in chronic kidney disease is associated with systemic oxygen delivery factors. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209325.
9. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3050–3062.

10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;23;351(13):1296-305.
11. Zhang F, Wang H, Wang W, Zhang H. The Role of Physical Activity and Mortality in Hemodialysis Patients: A Review. *Front Public Health.* 2022; 10: 818921.
12. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:447–454.
13. Parsons TL, King-VanVlack CE. Exercise and End-Stage Kidney Disease: Functional Exercise Capacity and Cardiovascular Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2009;16(6): 459-481.
14. Ferrari F, Helal L, Dipp T, Soares D, Soldatelli Â, Mills AL, et al. Intradialytic training in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *J Nephrol.* 2020; 33:251–266.
15. Mohseni R, Emami Zeydi A, Ilali E, Adib-Hajbaghery M, Makhloogh A. The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Oman Med J.* 2013;28(5):345-9.
16. Martins do Valle F, Valle Pinheiro B, Almeida Barros AA, Ferreira Mendonça W, de Oliveira AC, de Oliveira Werneck G, et al. Effects of intradialytic resistance training on physical activity in daily life, muscle strength, physical capacity and quality of life in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Disabil Rehabil.* 2020;42(25):3638-3644.
17. Frih B, Jaafar H, Mkacher W, Ben Salah Z, Hammami M, Frih A. The Effect of Interdialytic Combined Resistance and Aerobic Exercise Training on Health Related

- Outcomes in Chronic Hemodialysis Patients: The Tunisian Randomized Controlled Study. *Front Physiol.* 2017;8:288
18. Campos NG, Marizeiro DF, Florêncio ACL, Silva ÍC, Meneses GC, Bezerra GF, et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Respir Med.* 2018;134:103-109.
 19. Schardong J, Dipp T, Bozzeto CB, da Silva MG, Baldissera GL, Ribeiro RC, et al. Effects of Intradialytic Neuromuscular Electrical Stimulation on Strength and Muscle Architecture in Patients With Chronic Kidney Failure: Randomized Clinical Trial. *Artif Organs.* 2017;41(11):1049-1058.
 20. Baggetta R, D'Arrigo G, Torino C, ElHafeez SA, Manfredini F, Mallamaci F, et al; EXCITE Working group. Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):248.
 21. 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;9:18470.
 22. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. 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;32(9):1189-1202.
 23. Scapini KB, Bohlke M, Moraes OA, Rodrigues CG, Inácio JFS, 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;65:4–15.
24. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011; 33(1): 93-108.
25. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl 3):iii28–iii34.
26. Broers NJH, Martens RJH, Canaud B, Cornelis T, Dejagere T, Diederer NMP, et al. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients: the effects of starting dialysis in the first year after the transition period. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(6):1131- 1142.
27. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Greshman J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(3 Supl. 1): A7. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.002>
28. Cusumano A, Garcia-Garcia G, Di Gioia C, Hermida A, Lavorato C, Carreño CA, et al. End-stage renal disease and its treatment in latin américa in the twentyf irst century. *Ren Fail.* 2006; 28(8): 631-7. <http://doi.org/10.1080/08860220600925693>
29. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DA, Andrade EIG, Acúrcio FA, Caiaffa WT, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(4): 639-49. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102010000400007>
30. United States Renal Data System (USRDS) – 2001 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 37:S1-S189,2002

31. Romao Jr JE, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM – Censo SBN 2002: Informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras nefrol* 25:188-199,2003.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Análise de Situações de Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades de Federação. Rio de Janeiro; 2014.
33. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*, 2019;30: 127–135.
34. Moura L, Schmidt MI, Duncan BB, Rosa RS, Malta DC, Stevens A, et al. Monitoring End Stage Renal Disease through the High Complexity Procedures Authorization Subsystem – Apac – in Brazil, 2000-2006. *Epidemiol Serv Saúde* 2009; 18(2): 121-31. <http://doi.org/10.5123/S1679-49742009000200003>
35. SBN Censo 2017. SBN Informa, 2108;114:19-22. Acessado em 03/06/2020. <https://arquivos.sbn.org.br/uploads/sbninforma114-2.pdf>
36. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J – Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *New Engl J Med* 334:13-18,1996.
37. Morgensen CE – Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 42:263-285,1999.
38. Ministério da Saúde do Brasil, Programa HiperDia. <http://hiperdia.datasus.gov.br>, 29/03/2004.

39. Cardiovascular Disease in Patients with CKD. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: CKD in the United States. 2017; Chapter 4:77-94. Disponível em: https://www.usrds.org/2017/download/2017_Volume_1_CKD_in_the_US.pdf
40. Azevedo DF, Correa MC, Botre L, Mariano RM, Assis RR, Grossi LL, De Puy T, Júnior JMP. Sobrevida e causas de mortalidade em pacientes dialíticos. *Revista de Medicina de Minas Gerais*. 2009;19(2):117–122.
41. Aguiar LK, Prado RR, Gazzinelli A, Malta DC. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *REV BRAS EPIDEMIOL* 2020; 23: E200044. DOI: 10.1590/1980-549720200044
42. Passos VMA, Barreto SM, Lima-Costa MFF, Bambuí Health and Ageing Study (BHAS) Group – Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community. The Bambuí Health and Ageing Group. *Braz J Med Biol Res* 36:393-401,2003.
43. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273(14):1093-8.
44. ACSM, Riebe D. *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 10th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health; 2018.
45. American College of Sports Medicine. Position Stand: Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.

46. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008 [Internet]. Washington (DC): ODPHP Publication No. U0049. 2008 [cited 2010 Sep 24]. 683 p. Available from: <http://www.health.gov/paguidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>
47. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
48. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
49. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1435–45
50. Bibeau WS, Moore JB, Mitchell NG, Vargas-Tonsing T, Bartholomew JB. Effects of acute resistance training of different intensities and rest periods on anxiety and affect. *J Strength Cond Res.* 2010;24(8):2184–91.
51. Martinsen EW. Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. *Nord J Psych.* 2008;62(Suppl 47):25–9
52. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD004366.
53. Strohle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm.* 2009;116(6):777–84.
54. Puetz TW. Physical activity and feelings of energy and fatigue: epidemiological evidence. *Sports Med.* 2006;36(9):767–80.

55. Yau MK. Tai chi exercise and the improvement of health and well-being in older adults. *Med Sport Sci.* 2008;52:155–65.
56. Gillison FB, Skevington SM, Sato A, Standage M, Evangelidou S. The effects of exercise interventions on quality of life in clinical and healthy populations; a meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2009; 68(9):1700–10.
57. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2010;72(3): 239–52
58. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):73–81.
59. Jacobson J, Ju A, Baumgart A, Unruh M, O'Donoghue D, Obrador G, et al. Patient perspectives on the meaning and impact of fatigue in hemodialysis: a systematic review and thematic analysis of qualitative studies. *American Journal of Kidney Diseases* 2019;74(2):179-92. [MEDLINE: 30955947]
60. Jhamb M, Weisbord SD, Steel JL, Unruh M. Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52(2):353-65. [MEDLINE: 18572290]
61. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No: CD006145. [DOI: 10.1002/14651858.CD006145.pub3]
62. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No: CD003200. [DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub8]

63. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No: CD004366. [DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub6]
64. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney International* 2013;84(1):179-91. [MEDLINE: 23486521]
65. Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002014.
66. Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, et al. The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Prev Med.* 2015;72:34–43. 3. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, et al. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* 2013;43:121–33
67. AHA/ACC Clinical Practice Guideline 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019 .
68. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153. [MEDLINE: 15806502]

69. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1219-29.
70. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, Koutedakis Y, Founta P, et al. A single-blind randomized controlled trial to evaluate the effect of 6 months of progressive aerobic exercise training in patients with uraemic restless legs syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2834-40.
71. Hristea D, Deschamps T, Paris A, Lefrançois G, Collet V, Savoie C, et al. Combining intra-dialytic exercise and nutritional supplementation in malnourished older haemodialysis patients: Towards better quality of life and autonomy. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(9):785-90.
72. Liao MT, Liu WC, Lin FH, Huang CF, Chen SY, Liu CC, et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4134.
73. 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. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200354.
74. Paluchamy T, Vaidyanathan R. Effectiveness of intradialytic exercise on dialysis adequacy, physiological parameters, biochemical markers and quality of life—a pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(4):902–910.
75. Reboredo MM, Pinheiro BV, Neder JA, Ávila MPW, Ribeiro MLBA, de Mendonça AF, et al. Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability

- and left ventricular function in endstage renal disease patients. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):372–379.
76. Carmack CL, Amaral-Melendez M, Boudreaux E, Brantley PJ, Jones GN, Franks BD, McKnight GT. Exercise as a component of the physical and psychological rehabilitation of hemodialysis patients. *Int J Rehabil Health.* 1995;1(1):13–23.
77. van Vilsteren MC, de Greef MH, Huisman RM. 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;20(1):141-6.
78. Abdelaal AAM, Abdulaziz EM. Effect of exercise therapy on physical performance and functional balance in patients on maintenance renal hemodialysis: randomized controlled study. *J Exerc Rehabil.* 2019;15(3):472-480.
79. Fialho-Ferreira R, Ribeiro MDA, Costa TPS, da Silva LN, da Silva CS. Adjustments chronicles of a protocol of aerobic training during hemodialysis. *Revista Inspirar Movimento & Saude.* 2015;7(3):25-30.
80. Hristea D, Deschamps T, Paris A, Lefrançois G, Collet V, Savoie C, et al. Combining intra-dialytic exercise and nutritional supplementation in malnourished older haemodialysis patients: Towards better quality of life and autonomy. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(9):785-90.
81. Liao MT, Liu WC, Lin FH, Huang CF, Chen SY, Liu CC, et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4134.

82. Afshar R, Emany A, Saremi A, Shavandi N, Sanavi S. Effects of intradialytic aerobic training on sleep quality in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(2):119-23.
83. Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG. Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2008;12(2):254–26.
84. Kopple JD, Wang H, Casaburi R, Fournier M, Lewis MI, Taylor W, et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2975-86.
85. 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.* 2022;35(2):181-189.
86. 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.
87. 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;34(1):40–4.
88. Petraki M, Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A. Effects of exercise training during hemodialysis on cardiac baroreflex sensitivity. *Clin Nephrol.* 2008;70:210–219.
89. 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.

90. Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D, Iakovides A, Kaprinis G, Tourkantonis A, Deligiannis A. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):160–167.
91. Orcy RB, Dias PS, Seus TL, Barcellos FC, Bohlke M. Combined resistance and aerobic exercise is better than resistance training alone to improve functional performance of haemodialysis patients--results of a randomized controlled trial. *Physiother Res Int.* 2012;17(4):235-43.
92. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1219-29.
93. Marchesan M, Nunes VGS, Rombaldi AJ. Physical training improves physical fitness and the quality of life of patients on hemodialysis. *Revista Brasileira de Cineantropometria Desempenho Humano.* 2014;16(3):324–344
94. Jamshidpour B, Bahrpeyma F, Khatami MR. The effect of aerobic and resistance exercise training on the health related quality of life, physical function, and muscle strength among hemodialysis patients with Type 2 diabetes. *J Bodyw Mov Ther.* 2020;24(2):98-103.
95. Yeh ML, Wang MH, Hsu CC, Liu YM. Twelve-week intradialytic cycling exercise improves physical functional performance with gain in muscle strength and endurance: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(7):916-926.
96. Huang M, Lv A, Wang J, Zhang B, Xu N, Zhai Z, 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(5):969-976.

97. Roxo RS, Xavier VB, Miorin LA, Magalhães AO, Sens YA, Alves VL. Impact of neuromuscular electrical stimulation on functional capacity of patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):344–350.
98. Suzuki T, Ikeda M, Minami M, Matayoshi Y, Nakao M, Nakamura T, Abo M. Beneficial Effect of Intradialytic Electrical Muscle Stimulation in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Artif Organs.* 2018;42(9):899-910.
99. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(2):189–197.
100. Yuenyongchaiwat K, Saengkrut P, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, Chaturattanachaiyaporn K, Charususin N, Pairojkittrakul S. Effects of inspiratory muscle training and deep breathing training in chronic renal failure patients: a comparison randomized control trial. 2020;103(3):37-48.
101. Yuenyongchaiwat K, Namdang P, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, Chaturattanachaiyaporn K, Pairojkittrakul S, Traitanon O. Effectiveness of inspiratory muscle training on respiratory fitness and breathlessness in chronic renal failure: A randomized control trial. *Physiother Res Int.* 2021;26(1):e1879.
102. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan A, Chan M, Patwardhan A, Kelly J, Gillin A, Pang G, Lloyd B, Singh MF. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1594-601.
103. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM, Macdonald JH. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(3):199-207.

104. Rosa CSDC, Nishimoto DY, Souza GDE, Ramirez AP, Carletti CO, Daibem CGL, Sakkas GK, Monteiro HL. 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(7):899–908
105. Zhang F, Huang L, Wang W, Shen Q, Zhang H. Effect of intradialytic progressive resistance exercise on physical fitness and quality of life in maintenance haemodialysis patients. *Nurs Open.* 2020;7(6):1945-1953.
106. Exel AL, Lima PS, Urtado CB, Dibai-Filho AV, Vilanova CL, Sabino EFP, Cunha TM, de Farias-Filho FT, de Miranda CT, da Silva RS, Bassi-Dibai D. Effectiveness of a resistance exercise program for lower limbs in chronic renal patients on hemodialysis: A randomized controlled trial. *Hemodial Int.* 2021 Mar 8.
107. Cheng YJ, Zhao XJ, Zeng W, Xu MC, Ma YC, Wang M. Effect of Intradialytic Exercise on Physical Performance and Cardiovascular Risk Factors in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Pilot and Feasibility Study. *Blood Purif.* 2020;49(4):409-418.
108. 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):863-869.
109. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1259-1268.

110. Tsuyuki K, Kimura Y, Chiashi K, Matsushita C, Ninomiya K, Choh K, Hase H, Dohi S. Oxygen uptake efficiency slope as monitoring tool for physical training in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2003;7(4):461-7.
111. Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E, Gigis P, Tourkantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int J Cardiol.* 1999;70(3):253-66.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o impacto de seis diferentes modalidades de treinamento físico, sendo cinco deles realizados durante as sessões de hemodiálise (intradialíticas), bem como do treinamento domiciliar, sobre oito diferentes importantes marcadores para pacientes com doença renal crônica avançada submetidos à hemodiálise.

Objetivos específicos

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para comparar e classificar a eficácia de várias intervenções intradialíticas baseadas em exercício (treinamento aeróbico, resistido, combinado (aeróbico + resistido), treinamento muscular inspiratório e eletroestimulação neuromuscular), bem como o treinamento domiciliar, sobre: a) VO_2 pico; b) teste de caminhada de 6 minutos; c) pressão arterial; d) Kt/V; e) proteína C-reativa; e f) qualidade de vida.

HIPÓTESES

H0 – intervenções com treinamento combinado apresentarão resultados similares para os desfechos e capacidade funcional, pressão arterial, proteína C-reativa, Kt/V e qualidade e vida, quando comparadas as demais intervenções investigadas.

H1 – intervenções com treinamento combinado apresentarão melhores resultados para os desfechos e capacidade funcional, pressão arterial, proteína C-reativa, Kt/V e qualidade e vida, quando comparadas as demais intervenções investigadas.

Artigo 2

Protocol > BMJ OPEN. 2023;13:e066778. doi:10.1136/bmjopen-2022-066778

Effects of Intradialytic Inspiratory Muscle Training at Different Intensities on Diaphragm Thickness and Functional Capacity: Clinical Trial Protocol in Patients Undergoing Hemodialysis

Authors and affiliations:

Marcelo de S. Teixeira, MSc,^{1,2} Filipe Ferrari, MSc,^{1,2} Thiago Dipp, MSc, PhD,³ Gabriel Carvalho,² Eduarda da Silveira Bitencourt,² Marco Aurélio Lumertz Saffi, MSc, PhD,^{1,2} Ricardo Stein, MD, ScD^{1,2}

¹ *Post Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brazil*

² *Cardiology Exercise Research Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brazil*

³ *Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brazil*

Corresponding author:

Marcelo de S. Teixeira, BSc, MSc

Rua Jari, 740, 1406B, Passo D'Areia, Porto Alegre, Brazil

E-mail: msteix@gmail.com

Guarantor of the trial data:

Ricardo Stein, MD, ScD

ABSTRACT

Introduction: Patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis (HD) commonly present a sedentary behavior and reduced functional capacity, factors that can lead to a worse prognosis. Intradialytic inspiratory muscle training (IMT) can increase respiratory muscle strength and, consequently, improve functional capacity; in addition, it has the advantage of being easy to apply, low-cost training, and performed in a supervised setting. However, little is known about the effects of this type of training applied at different intensities in this population. This study aims to compare the effects of IMT at different intensities in adults with ESRD undergoing HD.

Methods and analysis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial will be conducted on 36 subjects randomly allocated into three groups: IMT at intensities of 30% or 50% of maximal inspiratory pressure (intervention groups), or 10% of maximal inspiratory pressure (sham-IMT). All the interventions will be supervised and performed three times per week, for 12 weeks, totalizing 36 sessions. The primary outcomes are diaphragm thickness and the response of VO_2 peak post-intervention. We will evaluate respiratory muscle strength and 24-hour ambulatory blood pressure measurement as secondary outcomes.

Ethics and Dissemination: This study has been approved by the Research Ethics Committee of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (ID: 2020-0458). The results of this study will be disseminated through conference presentations and peer-reviewed journal.

Trial registration number: NCT04660383.

Keywords: Inspiratory muscle training; Breathing Exercises; Hemodialysis; Functional Capacity; Clinical Trial Protocol.

Strengths and limitations of this study

- In this double-blind, sham-controlled, randomized superiority clinical trial we will compare inspiratory muscle training applied at different intensities in hemodialysis patients and will assess the impact of inspiratory muscle training on diaphragm thickness of hemodialysis patients.
- As this will be a study conducted in a single region, the results may not have external validity.

INTRODUCTION

Patients with chronic kidney disease may be at increased risk for cardiovascular diseases, hospitalization, and mortality.^{1,2} This risk appears gradually associated as the estimated glomerular filtration rate decreases.¹ Evidence has also shown that in those individuals theoretically more susceptible to worse outcomes, that is, presenting end-stage renal disease (ESRD), there are reduced functional capacity and impairment of respiratory muscle function, both contributing to exercise intolerance and, consequently, physical inactivity.³⁻⁵

Several randomized clinical trials (RCTs) have shown the benefits of physical exercise in patients with ESRD undergoing hemodialysis (HD). Among them, there may be an improvement in functional capacity, lipid profile, blood pressure, heart rate variability, and quality of life.⁶⁻⁸ This body of evidence made the encouragement of regular exercise recommendations for this population unless there is some contraindication.⁹

Several exercise modalities are available for patients with ESRD, even during HD sessions (intradialytic exercise), which proved to be safe and has one of its advantages being performed in a supervised setting.¹⁰ According to recently published data from meta-analyses, combined intradialytic exercise is suggested as the best strategy to promote the benefits mentioned above.^{6,11,12}

Inspiratory muscle training (IMT), in turn, uses specific devices, aiming at strengthening the inspiratory muscles through the application of resistance during inspiration. It is an easy-to-apply and low-cost training, which can be attractive, especially for those patients with motor function problems and functional limitations. Although still little studied in patients with ESRD undergoing HD, some promising results have been observed in the 6-minute walk test,¹¹ in the inspiratory muscle strength and in pulmonary function.¹³

These benefits may be partly due to diaphragm hypertrophy, which can be achieved with the application of IMT.¹⁴ However, the possible benefits of different IMT intensities in HD patients and the possible impact on diaphragm hypertrophy remain poorly understood to date.

In other chronic disease settings, such as heart failure, studies have found encouraging results when IMT was applied to patients with inspiratory muscle weakness (maximal inspiratory pressure [MIP] <70% of predicted).¹⁵⁻¹⁷ Furthermore, *Figueiredo et al.*⁴ reported an association between a reduction in MIP and decreased functional capacity in HD subjects. These data postulate that greater benefits can be observed in patients with HD and respiratory muscle weakness.

Thus, we designed an RCT to investigate the effects of IMT at different intensities in patients with ESRD undergoing HD: diaphragm thickness and VO_2 peak (*primary endpoints*); respiratory muscle strength, and 24-hour ambulatory blood pressure measurement (*secondary endpoints*). In addition, through a sensitivity analysis, we aim to determine whether there are differences between the results in relation to patients with or without inspiratory muscle weakness.

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the Research Ethics Committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (ID: 2020-0458) and is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04660383). In addition, it will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Any changes to the protocol will be subject to institutional review board approval and will be updated on ClinicalTrials.gov.

Study design

This is a double-blind, sham-controlled, randomized superiority clinical trial with a 1:1:1 allocation with a follow-up period of 12 weeks, from December 2022 to June 2023. The study will be carried out primarily in the Nephrology Department of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)* (Porto Alegre, RS – Brazil).

Eligible participants will be randomized to receive IMT or sham-IMT during the first and second hours of HD.

Patient timeline

Patients will be recruited at the HCPA's Nephrology Department and through the public health network. Those eligible for participation will be contacted in person or by telephone by the responsible investigator, who will explain the nature of the study and verify the patient's interest in participating. In case of interest, the patient will be referred to the Psychiatrist and Rehabilitation Department of the *HCPA* to sign the consent form and start data collection. The estimated time to complete this research is 18 months. The schedule of enrollment, interventions, and assessments is presented in **Figure 1**. The allocation of participants and timeline are presented in **Figure 2**.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Be patients with chronic kidney disease who are on HD for at least three months;
- Have at least 18 years of age;
- Have authorization from his/her attending physician and be able to exercise;
- Have provided a written consent term accepting participation in the study.

Exclusion criteria

- Recent history of arrhythmias (6 months);
- Recent hospitalization (<3 months);
- Recent acute myocardial infarction (<6 weeks);
- Hemodialysis routine lower than 3x/week;
- Muscle or respiratory disorders (e.g., chronic obstructive pulmonary disease);
- Unstable angina;
- Severe valve disease;
- Uncontrolled hypertension;
- Left ventricular ejection fraction <45%;
- Hemoglobin concentration <10 g/dL;
- Who has not participated in a study with intradialytic exercise in the six months preceding this study.

Sample size calculation

Using the WINPEPI software, we inserted the results obtained in the study by *Campos et al.*,¹⁸ which found a difference of 50% in the increase in functional capacity measured by a 6-minute walk test in the training group with 50% of MIP, with 20% standard deviation. Based on these data, using 80% of power and 5% of significance, we identified the minimum need for a sample with 30 individuals, 10 for each group. The sample size will be increased by 20% to control possible losses in the follow-up, finalizing a sample of 36 individuals, 12 for each group.

Screening, randomization, and blinding

Eligible participants will be randomized by a sequence generated by the “Random Allocation Software” with an allocation of 1:1:1, to receive an IMT intervention at one of three different intensities during the period of HD. All patients who signed the informed consent and fulfilled the inclusion criteria will be randomized. The research group will be blinded to the randomization sequence and blinded by the researchers who enrolled and evaluated the patients. Patients will receive intervention with visually identical equipment, but with specific adjustments for each group, being blinded to which intervention they were assigned.

Interventions

Patients will be submitted to three weekly IMT sessions at three different intensities for a period of 12 weeks, totaling 36 sessions, as follows: (a) Intervention groups: 30% or 50% of MIP; (b) Control group: 10% of MIP (sham-IMT). Patients who do not attend three consecutive sessions or four non-consecutive sessions will be withdrawn from the research.

The IMT will be applied through an electronic device (*Power Breathe KI, POWERbreathe International Ltd.*), with a linear pressure load of respiratory incentives. The patient will use a nose clip and will breathe through a mouthpiece with resistance in the inspiratory branch, using the respective MIP.

During HD, within the first two hours of treatment, all individuals should perform three sets of 15 repetitions, with a 60-second rest interval. The three initial sessions will be reduced in intensity with the aim of familiarization with equipment and routine, and guidance related to the training procedure. The IMT will comply with the principle of overload evolution with reassessments every 15 days for adequate load readjustment. Similar to training, all reassessments will be performed during HD sessions.

Primary endpoints

Diaphragm thickness

Will be assessed by B-mode ultrasound (*EnVisor C, Philips, Bothell, Washington*) with a 12.0 MHz ultrasound probe (*L12-3, Philips*) to image the diaphragm in the apposition zone; the vertical section resting against the lateral portion of the right rib cage, using the method described by *Wait et al.*¹⁹ Measurements will be taken at end- inspiration (Tdi) and end-expiration (Tde) to calculate the relative fractional thickness (TFrel [Tdi Tde]/Tdi) in the functional residual capacity.

VO₂peak

Patients will undergo a cardiopulmonary exercise test on a stationary bicycle (*Vmax® Encore, Oxycon™, and MasterScreen™*), using an incremental loading protocol according to guidelines published by the American Thoracic Society/American College of Chest Physicians.²⁰ Examinations will be performed by a cardiologist who is blinded to patient allocation. The absolute and relative VO₂peak (L/min and mL/kg/min) and the percentage of its predicted value for sex and age group by the Wasserman equation, the minute ventilation (VE) in l/min and its predicted value will be recorded, tidal ventilation (mL) at rest and at peak exercise, carbon dioxide production (VCO₂), oxygen saturation (SpO₂), percentage of maximum heart rate, respiratory rate and respiratory quotient (RQ). PetCO₂ (mmHg) at rest, the slope of the VE/VCO₂ ratio (VE/VCO₂ slope), the oxygen uptake efficiency slope (OUES), as well as recovery variables such as the reduction in frequency in the first minute and T1/2 will also be evaluated.

Secondary endpoints

Respiratory muscle strength

MIP and maximal expiratory pressure (MEP) measurements will be conducted by manuvacuometry equipment (*MVD 300, Globalmed, Porto Alegre, Brazil*). MIP will be measured from residual volume and MEP from total lung capacity.

24-hour ambulatory blood pressure measurement

Blood pressure will be assessed by ambulatory blood pressure measurement (ABPM). This method allows indirect and intermittent recordings of blood pressure for a period of 24 hours while patients carry out their daily activities. This monitoring requires patients to maintain their normal daily activities with measurements being automatically taken at 15-minute intervals (daytime) and 20-minute intervals (nighttime). Systolic and diastolic blood pressure will be obtained by ABPM with mean values for the 24-hour, daytime, and nighttime periods. Participants will be evaluated by ABPM at the beginning and at the end of the study, using the equipment BPLab Vasotens® technology (Petr Telegin).

Additional analysis

Patients with or without inspiratory muscle weakness (<70% of predicted) will be considered eligible. In this sense, if possible, we will perform a sensitivity analysis to investigate possible differences between the results in relation to these patients.

Adverse events

All subjects will be interviewed at each training session regarding the occurrence of any adverse event using open-ended questions or structured questionnaires. All information will be stored with the participant's data. The relationship of events with the study

intervention will be evaluated by the research team. Serious adverse events should be reported to the institutional review board by the principal investigator within 24 hours after such events are identified. The participant will be informed of the importance of adherence to the study and encouraged to complete all intervention sessions. However, they may decline participation at any time without causing any harm to their conventional treatment.

The research team will be trained to apply the assessments and the questionnaires. An independent investigator with training will conduct the cardiopulmonary exercise test assessments.

Data collection forms

The data will be collected and administered in a Microsoft Excel spreadsheet. Afterward, they will be inserted and managed using REDCap tools hosted at *HCPA*. REDCap is a secure, web-based application designed to support data capture for research studies. For data analysis, subject-related data from REDCap will be exported to the Statistical Package for Social Sciences statistical analysis program (*SPSS version 20.0; IBM®, USA*). Before the data is exported, all identifiable patient data will be removed.

Statistical methods

Categorical variables will be presented with absolute and percentage values and compared using Fisher's exact or chi-square test. The continuous quantitative variables will initially be compared with the Gauss curve using normality tests (Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov) and determined as parametric or non-parametric. According to their distribution, variables will be described as mean and standard deviation, or median

and interquartile distance (P25% to P75%). To compare continuous variables between groups, ANOVA (parametric) or Kruskal-Wallis (non-parametric) will be used. Logistic regression analysis can be used to assess the association between variables. P-values <0.05 will be considered significant.

Protocol amendments

Any modification in the protocol that could impact the conduct of the study or change the expectation of benefit or harm to the participant will require formal information to the *HCPA* Ethics Committee prior to implementation.

Ancillary and post-trial care

Interventions with IMT are carried out with patients with numerous diseases and are considered safe. The risks of the study are low, and the possibility of adverse effects is small. The most frequent adverse effects are hypotension, nausea, headache, and fatigue, usually not requiring treatment discontinuation. In the event of adverse effects or problems related to participation in the study that requires medical treatment, the investigators will be responsible for providing care so that the participant does not incur costs.

Patient and public involvement

Patients have not been involved in the study design.

Ethics and dissemination

This study will be conducted according to the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (ID: 2020-0458). The results of this study will be submitted to a peer-reviewed journal.

Discussion

In recent decades, regular physical exercise has emerged as an important non-pharmacological intervention for patients with ESRD undergoing HD. In this sense, it is recommended that it be integrated into the routine of these individuals unless there is contraindication.⁴

Notably, some studies have suggested that HD patients with declining functional capacity have a worse prognosis and high mortality risk.^{21,22} Evidence from RCTs and meta-analyses of RCTs point to relevant benefits of intradialytic exercise, such as improvement in functional capacity, muscle strength, and quality of life.^{11,23-25} However, in general, these studies mainly investigated aerobic, resistance, and combined exercises. On the other hand, although few RCTs have studied IMT during HD to date, improvements have been reported. *Figueiredo et al.*²⁶ found that IMT at an intensity of 50% of MIP improved functional capacity and inflammatory biomarkers in HD subjects, responses that were comparable to the group that practiced low-intensity aerobic exercise (between 3-5 points on the modified Borg scale). *Pellizzaro et al.*²⁷ found significant improvement in the 6-minute walk test in patients who underwent IMT in 50% of MIP vs. the control group. More recently, *Yuenyongchaiwat et al.*²⁸ observed improvements in respiratory fitness and shortness of breath after IMT at an intensity of 40% of MIP for three days/week, for two months. These results, for example, are important, as patients with chronic kidney disease do not infrequently have decreased inspiratory muscle strength or muscle weakness compared to predictive

values.²⁹ Although there are encouraging results from IMT in the HD scenario, applying different intensities can generate different responses in this population. Thus, differences in IMT intensities in relation to its benefits have not yet been investigated.

The IMT is an easy-to-apply intervention and relatively low cost. Furthermore, it may be attractive the inclusion of patients with diabetes complications (such as lower-extremity amputation), reducing the chance of non-participation in a training intervention. On the other hand, aerobic training requires an adapted cycle ergometer, which may not always be available in HD centers. In addition, resistance training with free weights can raise concerns regarding the safety of overloading the arteriovenous fistula arm, as well as the amount of weight that can be maintained, or even the need to avoid exercising the fistula arm.³⁰

In addition to the functional capacity assessment measured by the cardiopulmonary exercise test (the gold standard for this outcome), blood pressure, MIP, and MEP, a highlight of our study will be the evaluation of the impact of IMT at different intensities on diaphragm thickness. As the inspiratory muscles can be considered skeletal muscles, they tend to respond to training,¹⁴ and these effects, in turn, can positively influence the improvement of functional capacity. *Chiappa et al.* observed diaphragmatic hypertrophy in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction.¹⁶ However, the effects of IMT on diaphragm thickness in patients with ESRD undergoing HD patients remain unknown.

In this research, we intend to compare the responses of interventions between individuals with or without inspiratory muscle weakness. Despite more consistent IMT results found in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness, there are no data in patients with ESRD and HD.¹⁵⁻¹⁷

Finally, if the results of this RCT would be applicable on daily basis, it is possible that countless HD patients could benefit from a patient-centered, easy-to-apply, and low-cost type of intervention.

Contributors: MST projected the trial protocol, drafted this manuscript, collected data, and will perform data analysis and interpretation. FF and RS offered suggestions on trial design and data analysis, collaborated in the writing and critical review of this manuscript, and will collaborate in data interpretation. MALS, GC, ESB, and RS contributed to the protocol development and writing of this manuscript; they will perform data analysis and interpretation, critical revision, and final approval of future research communications. All authors read and approved the final version of this manuscript.

Funding: This project is funded by the *Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE)*, at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. The funding agency had no role in study design and implementation and will have no role in data analysis and interpretation, or the decision to publish trial results.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Patient and public involvement: Patients and/or the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination plans of this study.

Ethical considerations: Participants will receive a complete oral and written description of the study objectives, intervention, potential risks and benefits involved, as

well as the conduct to protect personal and health information. Participants will have the opportunity to ask questions, which will be answered by the investigator. After information, a consent form will be offered for the participant to sign (only in Portuguese, available upon request). It is clarified that participants may withdraw their consent and withdraw from participating in the study at any time. If medical care is required while participants are undergoing assessments at the research center, immediate medical care will be provided at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*.

The study protocol and the informed consent form were approved by the Research Ethics Committee of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (protocol number 2020-0458) and are registered at ClinicalTrials.gov (NCT04660383). Any changes to the protocol will be subject to institutional review board approval and will be updated on ClinicalTrials.gov.

References

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
2. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark D. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation*. 2014;130(6):458-65.
3. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3050–3062.

4. Figueiredo PH, Lima MM, Costa HS, Gomes RT, Neves CD, Oliveira ES, et al. The role of the inspiratory muscle weakness in functional capacity in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2017 Mar 9;12(3):e0173159.
5. Wallin H, Asp AM, Wallquist C, Jansson E, Caidahl K, Hylander Rössner B, Jacobson SH, et al. Gradual reduction in exercise capacity in chronic kidney disease is associated with systemic oxygen delivery factors. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209325.
6. Scapini KB, Bohlke M, Moraes OA, Rodrigues CG, Inácio JFS, 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 net-work meta-analysis. *Journal of Physiotherapy*. 2019;65:4–15.
7. Parsons TL, King-VanVlack CE. Exercise and End-Stage Kidney Disease: Functional Exercise Capacity and Cardiovascular Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2009;16(6): 459-481.
8. Fernandes AO, Sens YAS, Xavier VB, Miorin LA, Alves VLS. Functional and Respiratory Capacity of Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Cycle Ergometer Training during Hemodialysis Sessions: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Nephrology*. 2019:1-7.
9. Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, Billany RE, Bishop NC, Castle EM, et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):75.
10. Baker LA, March DS, Wilkinson TJ, Billany RE, Bishop NC, Castle EM, et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):75.
11. Ferrari F, Helal L, Dipp T, Soares D, Soldatelli Â, Mills AL, et al. Intradialytic training in patients with end stage renal disease: a systematic review and meta-

- analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *Journal of Nephrology*. 2020; 33:251–266.
12. 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. *Scientific Reports*. 2019;9:18470.
 13. El-Deen HAB, Alanazi FS, Ahmed KT. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary functions and muscle strength in sedentary hemodialysis patients. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(3):424-427.
 14. Silva IS, Fregonezi GA, Dias FA, Ribeiro CT, Guerra RO, Ferreira GM. Inspiratory muscle training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD003792.
 15. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63.
 16. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
 17. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158(5):768.e1-7.
 18. Campos NG, Marizeiro DF, Florêncio ACL, Silva ÍC, Meneses GC, Bezerra GF, et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Respiratory Medicine*. 2018;134:103–109.

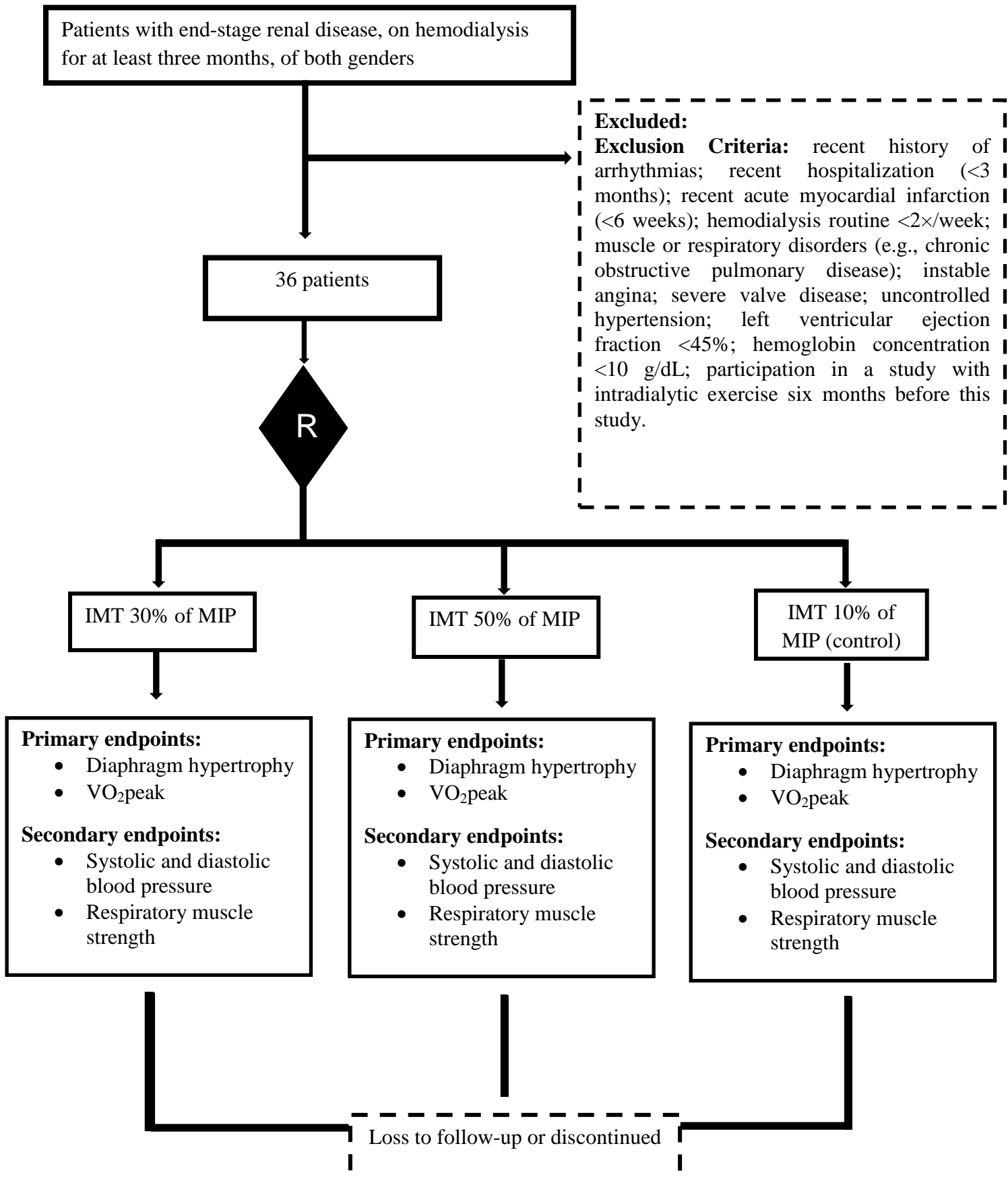
19. Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* 1989;67: 1560–8.
20. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
21. Shimoda T, Matsuzawa R, Yoneki K, Harada M, Watanabe T, Matsumoto M, et al. Changes in physical activity and risk of all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):154.
22. Matsuzawa R, Kamitani T, Roshanravan B, Fukuma S, Joki N, Fukagawa M. Decline in the Functional Status and Mortality in Patients on Hemodialysis: Results from the Japan Dialysis Outcome and Practice Patterns Study. *J Ren Nutr*. 2019;29(6):504-510.
23. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. 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;32(9):1189-1202.
24. Vogiatzaki E, Michou V, Liakopoulos V, Roumeliotis A, Roumeliotis S, Kouidi E, et al. The effect of a 6-month intradialytic exercise program on hemodialysis adequacy and body composition: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2022 May 23.
25. 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.
26. Figueiredo PHS, Lima MMO, Costa HS, Martins JB, Flecha OD, Gonçalves PF, et al. Effects of the inspiratory muscle training and aerobic training on

- respiratory and functional parameters, inflammatory biomarkers, redox status and quality of life in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200727.
27. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(2):189-97.
28. Yuenyongchaiwat K, Namdang P, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, Chaturattanachaiyaporn K, Pairojkittrakul S, et al. Effectiveness of inspiratory muscle training on respiratory fitness and breathlessness in chronic renal failure: A randomized control trial. *Physiother Res Int*. 2021;26(1):e1879.
29. Lambert K, Lightfoot CJ, Jegatheesan DK, Gabrys I, Bennett PN. Physical activity and exercise recommendations for people receiving dialysis: A scoping review. *PLoS One*. 2022 Apr 28;17(4):e0267290.
30. Dipp T, Macagnan FE, Schardong J, Fernandes RO, Lemos LC, Plentz RDM. Short period of high-intensity inspiratory muscle training improves inspiratory muscle strength in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(3):280-286.

Figure 1. The schedule of enrolment, interventions, and assessments.

	STUDY PERIOD			
	Enrollment	Allocation	Post-allocation	Close-out
TIMEPOINT (weeks)	-4	0	12	13
ENROLLMENT:				
Eligibility screen	X			
Informed consent	X			
Allocation		X		
INTERVENTIONS:				
IMT 30% of MIP			←————→	
IMT 50% of MIP			←————→	
IMT 10% of MIP			←————→	
ASSESSMENTS:				
Anthropometric measurements	X			X
Diaphragm muscle thickness	X			X
Cardiopulmonary exercise test	X			X
Manuvacuometry	X			X
24-hour ambulatory blood pressure monitoring	X			X
Adverse events questionnaire			X	X

Figure 2.



Artigo 3

Review > Clinics (Sao Paulo). 2021 Mar 24;76:e2518. doi: 10.6061/clinics/2021/e2518.

eCollection 2021.

COVID-19 and Thromboinflammation: Is There a Role for Statins?

Filipe Ferrari ¹, Vítor M Martins ², Marcelo Teixeira ¹, Raul D Santos ^{3 4}, Ricardo Stein ^{1 5}

Affiliations + expand

PMID: 33787678 PMCID: PMC7955154 DOI: 10.6061/clinics/2021/e2518

[Free PMC article](#)

Abstract

The novel coronavirus disease (COVID-19) showed increased morbidity and mortality rates and worse prognosis in individuals with underlying chronic diseases, especially cardiovascular disease and its risk factors, such as hypertension, diabetes, and obesity. There is also evidence of possible links among COVID-19, myocardial infarction, and stroke. Emerging evidence suggests a pro-inflammatory milieu and hypercoagulable state in patients with this infection. Despite anticoagulation, a large proportion of patients requiring intensive care may develop life-threatening thrombotic complications. Indeed, the levels of some markers of hemostatic activation, such as D-dimer, are commonly elevated in COVID-19, indicating potential risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. In this review, we critically examine and discuss aspects of hypercoagulability and inflammation in COVID-19 and the possible benefits of statins in this scenario, with emphasis on their underlying molecular mechanisms. Moreover, we present recommendations on the use of antiviral drugs in combination with statins.