

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
DOUTORADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA



**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO COM RESTRIÇÃO
PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO NA MODULAÇÃO HORMONAL EM
DOENTES RENAIIS CRÔNICOS**

TESE DE DOUTORADO

Aline Machado Araujo

PELOTAS, RS

2019

ALINE MACHADO ARAUJO

Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo na modulação hormonal em doentes renais crônicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy

Pelotas, 2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

A111 Araujo, Aline Machado

Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo na modulação hormonal em doentes renais crônicos / Aline Machado Araujo ; Airton José Rombaldi, orientador. — Pelotas, 2020.

161 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Doença renal crônica. I. Rombaldi, Airton José, orient.
II. Título.

CDD : 796

Elaborada por Daiane de Almeida Schramm CRB: 10/1881

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton José Rombaldi (PPGEF/UFPeI)

Prof. Dr. Fernando Carlos Vinholes Siqueira (PPGEF/UFPeI)

Prof. Dr. Fernanda Pedrotti Moreira (PPG Saúde e Comportamento/UCPeI)

Prof. Dr. Felipe Fossati Reichert (PPGEF/UFPeI)

AGRADECIMENTOS

Agradecimento, segundo o dicionário Aurélio, significa ação ou efeito de agradecer; em que há reconhecimento do bem feito por alguém; gratidão. Desta forma, neste pequeno espaço, quero expressar em palavras todo o acolhimento e apoio que recebi durante essa jornada de trabalho.

Meus queridos e amados pais Salete e Roberto, obrigada por terem me ensinado o significado das palavras honestidade, perseverança e responsabilidade. Obrigada pelo amor incondicional nos momentos mais difíceis da minha vida.

Meu irmão Rafael, obrigada por ser meu fiél amigo e por ter me dado de presente uma afilhada amável.

Meu sobrinho Ismael, obrigada por ser meu melhor amigo e por estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Meu marido, companheiro, professor e parceiro de vida Rodrigo, obrigada por todo o suporte, apoio, ensinamento e cuidado que me ofertou ao longo dessa jornada. Sem teu apoio não conseguia ir tão longe.

Minha filha Mariah, obrigada por me fazer entender o significado e força da palavra amor. Tu és o raio de sol que ilumina meus dias.

Meus sogros Claudete e Júnior, obrigada por todo o suporte e cuidado que tiveram conosco nos momentos de dificuldades.

Minha grande amiga Roberta, que com sua doçura e sabedoria esteve sempre presente nos momentos mais importantes da minha vida. Obrigada por me ensinar a dizer: Eu te amo.

Meu orientador Professor Doutor Airton José Rombaldi, obrigada por ter me escolhido e ter acreditado em mim. Obrigada por todo ensinamento, paciência e acolhimento, és um exemplo de profissional.

Meu coorientado Professor Doutor Rafael Orcy, obrigada por estar sempre disponível pra mim, com toda tua sabedoria e humildade. O mundo precisa de mais pessoas como você.

Aos Professores Doutores Maristela Bohlke e Franklin Barcellos, por permitirem a realização do estudo, apoiando e nortando cada fase da pesquisa.

À equipe, Alejandro, Andressa, Betina, Brenda, Dener, Eduardo Nunes, Eduardo Kohn, Eduarda, Gabriel Siqueira, Gabriel Silveira, Luiza, Marcelli,

Mariá, Mateus, Michele, Mônica, Raíra, Sylvia, Tamires e Vitória, pela contribuição e disponibilidade para conduzir o trabalho;

Meus amigos Matheus e Nicole, obrigada pela amizade, apoio, carinho, paciência e ensinamentos. Vocês sempre farão parte da minha vida.

Ao meu colega Natan, obrigada por nunca negar ajuda em todos os momentos de dificuldades, te admiro muito.

Aos meus colaboradores e alunos da Phisical, obrigada pelos anos de parceria, amizade e companheirismo.

Enfim, obrigada a todos aqueles que de alguma forma tornaram esse sonho possível.

Resumo

ARAUJO, Aline Machado. **Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo na modulação hormonal em doentes renais crônicos**. 2020. 156 f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas.

A doença renal crônica (DRC) afeta diretamente respostas hormonais ligadas ao metabolismo proteico e compromete a função física de pacientes tratados por hemodiálise (HD). Uma alternativa não farmacológica para atenuar os prejuízos oriundos da DRC é a prática regular de exercício físico (EF) por exercer papel protetor contra a morbidade. Os artigos que compõem a presente tese, estão descritos a seguir.

O primeiro estudo objetivou revisar a literatura a respeito da eficácia dos programas de treinamento intradialítico sobre a capacidade funcional de pacientes com DRC medida pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Métodos: foi realizada uma busca eletrônica por ensaios clínicos randomizados (ECR) que mensuraram a capacidade funcional por meio do TC6 em pacientes renais crônicos submetidos a treinamento físico intradialítico, nas bases de dados MEDLINE / PubMed, Cochrane, Lilacs, PEDro e Scielo e publicados até outubro de 2020. A escala PEDro de qualidade foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos. Os dados foram extraídos por dois autores de forma independente, usando indicadores de qualidade predefinidos. Resultados: um total de 348 RCTs foram inicialmente identificados na pesquisa, mas somente 19 estudos preencheram os critérios de inclusão. O EF intradialítico aumentou a distância percorrida no TC6, em média, em 43 metros (IC95% 29,4 a 56,7). Em relação aos modelos de EF, o modelo aeróbio promoveu um aumento médio de 44 metros (IC95% 22,3 a 66,7), o modelo de força promoveu um aumento médio de 30,7 metros, (IC95% 10,1 a 51,3), enquanto a combinação de ambos promoveu um aumento médio de 53,2 metros (IC95% 31,7 a 74,5), independentemente da idade, tempo de intervenção, duração das sessões e qualidade metodológica do estudo. Conclusão: encontrou-se resposta positiva do treinamento intradialítico na capacidade funcional medida pelo TC6 em pacientes com DRC, sendo o treinamento combinado o modelo mais eficaz.

O segundo estudo objetivou, através de uma intervenção controlada e randomizada, comparar os efeitos do exercício aeróbio intradialítico de intensidade moderada com restrição parcial de fluxo sanguíneo (RPFS), sobre as concentrações plasmáticas dos hormônios do crescimento (GH) e cortisol. Métodos: incluiu-se 66 pacientes adultos com DRC alocados em um de três grupos: EF com RPFS, EF sem RPFS (exercício físico convencional) e grupo controle que não realizou nenhum exercício físico. A intervenção durou 12 semanas, com sessões de exercício aeróbio intradialítico de 20 minutos, três vezes por semana. Os níveis dos hormônios GH e cortisol foram medidos antes e após o período de intervenção. Resultados: as concentrações plasmáticas do GH não foram diferentes entre os grupos em nenhum dos momentos, assim como não houve diferença na interação grupo/tempo. Os níveis de cortisol não foram diferentes nas análises intra-grupo ou inter-grupos, mas apresentou diferença significativa na interação grupo/tempo ($p < 0,01$), mostrando um aumento significativo (+25%, tamanho de efeito de 0,20) no grupo exercício com RPFS em comparação aos grupos controle e exercício sem restrição de fluxo. Conclusão: Em pacientes com DRC, o treinamento aeróbico intradialítico com RPFS, comparado aos grupos de exercício convencional e controle, provocou um aumento significativo no cortisol plasmático, embora esses valores tenham permanecido na faixa de valores de referência.

Palavras-chave: doença renal crônica; treinamento aeróbio; restrição parcial de fluxo sanguíneo; cortisol, hormônio do crescimento.

Abstract

ARAUJO, Aline Machado. **Effects of aerobic intradialytic exercise with partial blood flow restriction on hormonal modulation in patients with chronic kidney disease**. 2020. 156 f. Thesis (Doctoral in Physical Education) – Graduate Program in Physical Education. Federal University of Pelotas. Pelotas.

Chronic kidney disease (CKD) directly affects hormonal responses linked to protein metabolism and compromises the physical function of patients on hemodialysis (HD). A non-pharmacological alternative to mitigate the damage caused by CKD is regular physical exercise (PE) practice, playing a protective role against this morbidity. The research articles included in this thesis are summarized as follows.

The first study aimed to review the literature regarding the effectiveness of intradialytic training programs on the functional capacity of patients with CKD measured using the 6-minute walk test (6MWT). Methods: an electronic search for randomized controlled trials (RCTs) was performed, which measured functional capacity using the 6MWT in chronic renal patients undergoing intradialytic physical training, in the MEDLINE / PubMed, Cochrane, Lilacs, PEDro, and Scielo databases and published until October 2020. The PEDro scale quality was used to assess the methodological quality of the studies. Data were extracted by two authors independently, using predefined quality indicators. Results: a total of 348 RCTs were initially identified in the survey. However, only 19 studies met the inclusion criteria. Intradialytic PE increased the distance covered in the 6MWT, on average, by 43 meters (95% CI 29.4 to 56.7). Regarding the PE models, the aerobic model promoted an average increase of 44 meters (95% CI 22.3 to 66.7), the strength model promoted an average increase of 30.7 meters (95% CI 10.1 to 51.3). The combination of both exercise models promoted an average increase of 53.2 meters (95% CI 31.7 to 74.5) regardless of age, intervention time, duration of sessions, and methodological quality of the study. Conclusion: a positive response was found for intradialytic training in the functional capacity measured using the 6MWT in patients with CKD, with combined training being the most effective model.

The second study aimed to compare the effects of moderate intensity intradialytic aerobic exercise with partial blood flow restriction (PBFR) on plasma concentrations of growth hormones (GH) and cortisol using a controlled and randomized intervention. Methods: 66 adult patients with CKD were divided into three groups: PE with PBFR, EF without PBFR (conventional physical exercise), and a control group that did not perform any PE. The intervention lasted 12 weeks, with 20-minute intradialytic aerobic exercise sessions, three times a week. The levels of the hormones GH and cortisol were measured before and after the intervention period. Results: plasma GH concentrations were not different between groups at any time, and there was no difference in group/time interaction. The cortisol levels were not different in intra-group or inter-group analyzes. Still, there was a significant difference in group/time interaction ($p < 0.01$), showing a significant increase (+ 25%, effect size of 0.20) in the exercise group with PBFR compared to the control and exercise groups without flow restriction. Conclusion: in patients with CKD, intradialytic aerobic training with PBFR, compared to conventional exercise and control groups, caused a significant increase in plasma cortisol, although these values remained within the range of reference values.

Keywords: chronic kidney disease; aerobic training; partial blood flow restriction; cortisol, growth hormone.

Apresentação

A presente tese, exigência para obtenção do título de Doutor junto ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, é oriunda de um consórcio e é composta pelos seguintes itens:

1. Projeto de Pesquisa, apresentado e defendido em novembro de 2019 e já incorporado das sugestões dos revisores, Prof. Dr. Franklin Correa Barcellos, Prof. Dr. Felipe Fossati Reichert e Prof. Dr. Fernando Siqueira;

2. Relatório do trabalho de campo;

3. Artigos que compõem a tese:

- 3.1. Effects of intradialytic exercise on functional capacity measured by the 6-minute walk test in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis.

- 3.2. Effects of intradialytic aerobic exercise with partial blood flow restriction on cortisol and growth hormone of chronic kidney disease patients.

SUMÁRIO

1. Projeto de pesquisa.....	13
2. Relatório de trabalho de campo.....	105
3. Artigos que compõem a tese.....	118

1. Projeto de pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
DOUTORADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA



**EFEITOS DO EXERCÍCIO INTRADIALÍTICO AERÓBIO COM RESTRIÇÃO
PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO NA MODULAÇÃO HORMONAL EM
DOENTES RENAIIS CRÔNICOS**

PROJETO DE PESQUISA

Prof. Ms. Aline Machado Araujo

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy

PELOTAS, RS

2020

Aline Machado Araujo

PROJETO DE PESQUISA

Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física).

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi
Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy

Pelotas, 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton José Rombaldi (PPGEF/UFPeI)

Prof. Dr. Fernando Carlos Vinholes Siqueira (PPGEF/UFPeI)

Prof. Dr. Franklin Corrêa Barcellos (PPG Saúde e Comportamento/UCPeI)

Prof. Dr. Felipe Fossati Reichert (PPGEF/UFPeI)

Resumo

A doença renal crônica é caracterizada por uma lesão igual ou superior a três meses com anormalidades funcionais ou estruturais dos rins, está associada a sinais e sintomas danosos referentes a saúde física, regulando a liberação de hormônios e enzimas que atuam na degradação de massa muscular. Por outro lado, o exercício físico regular tem efeitos positivos na síntese proteica em doentes crônicos. O objetivo do presente estudo será analisar os efeitos de uma intervenção com exercício aeróbio intradialítico na bicicleta ergométrica com restrição parcial do fluxo sanguíneo em hormônios e proteína relacionados ao catabolismo e anabolismo muscular. Será realizado um estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado fase III, *open label*. A amostra será composta por 72 pacientes tratados por hemodiálise. Antes do início da intervenção serão realizadas as coletas sanguíneas e aplicação do questionário de linha de base, com variáveis sociodemográficas, nutricionais, comportamentais e qualidade de vida, e todas as medidas serão repetidas ao final das doze semanas. Em seguida, os participantes serão alocados aleatoriamente em um dos três grupos: 1. Grupo de exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo; 2. Grupo de exercício apenas - sem restrição parcial do fluxo sanguíneo; e 3. Grupo controle – sem exercício. A intervenção terá duração de doze semanas, onde os pacientes realizarão 20 minutos por sessão de treinamento aeróbio na bicicleta ergométrica nas seguintes intensidades: mesociclo 1 (semanas 1 - 6) – frequência cardíaca entre 60 e 63% da máxima; e mesociclo 2 (semanas 7 - 12) – frequência cardíaca entre 64% e 76% da máxima. O nível de significância de 5% bicaudal será utilizado em toda a análise. Será utilizado o teste de Equações de Estimação Generalizadas, que estima coeficientes de regressão e erros padrões com distribuição amostrais normais e não normais, medindo a diferença na resposta média populacional entre dois grupos com diferentes fatores de risco ou em amostras que possuem características em comum.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, doença renal, diálise, exercício, cortisol, hormônio do crescimento, miostatina.

Abstract

Chronic kidney disease is characterized by a lesion of three months or more with functional or structural abnormalities of the kidneys, is associated with harmful signs and symptoms related to physical health, regulating the release of hormones and enzymes that act in the degradation of muscle mass. On the other hand, regular physical exercise has positive effects on protein synthesis in chronic patients. The aim of the present study will be to analyze the effects of an intervention with intradialytic aerobic exercise on the exercise bike with partial blood flow restriction in hormones and proteins related to catabolism and muscle anabolism. An experimental study will be carried out, of the type III randomized clinical trial, open label. The sample will consist of 72 patients on hemodialysis. Before the beginning of the intervention, blood samples will be taken and the baseline questionnaire will be applied, with sociodemographic, nutritional, behavioral and quality of life variables, and all measurements will be repeated at the end of twelve weeks. Then, participants will be randomly allocated to one of three groups: 1. Exercise group with partial blood flow restriction; 2. Exercise group only - without partial blood flow restriction; and 3. Control group - without exercise. The intervention will last for twelve weeks, where patients will perform 20 minutes per aerobic training session on the exercise bike at the following intensities: mesocycle 1 (weeks 1 - 6) - heart rate between 60 and 63% of the maximum; and mesocycle 2 (weeks 7 - 12) - heart rate between 64% and 76% of the maximum. The two-tailed significance level of 5% will be used throughout the analysis. The Generalized Estimation Equation test will be used, which estimates regression coefficients and standard errors with normal and non-normal sample distributions, measuring the difference in the average population response between two groups with different risk factors or in samples that have characteristics in common.

Key words: Kidney diseases, chronic kidney failure, dialysis, exercise, cortisol growth hormone, myostatin.

SUMÁRIO

5.	Introdução.....	25
5.1.	O problema e sua importância.....	25
5.1.1.	Problema.....	28
5.2.	Justificativa.....	28
5.3.	Hipótese.....	31
5.4.	Objetivo.....	31
5.4.1.	Objetivo geral.....	31
5.4.2.	Objetivos específicos.....	31
6.	Revisão de literatura.....	33
6.1.	Doença renal crônica.....	33
6.1.1.	Definição e panorama da doença renal crônica no Brasil.....	33
6.2.	Exercício físico e doença renal crônica.....	36
6.3.	Eixo GH/IGF-1, doença renal crônica e exercício físico.....	38
6.4.	Cortisol, doença renal crônica e exercício físico.....	41
6.5.	Miostatitna, doença renal crônica e exercício físico.....	44
6.6.	Restrição parcial do fluxo sanguíneo e exercício físico.....	45
7.	Materiais e métodos.....	48
7.1.	Delineamento.....	48
7.2.	Participantes.....	48
7.2.1.	Critérios de exclusão.....	48
7.2.2.	Critérios de inclusão.....	49
7.3.	Cálculo de tamanho de amostra.....	49
7.4.	Recrutamento.....	50
7.5.	Randomização.....	50
7.6.	Procedimentos.....	50
7.7.	Descrição da intervenção.....	53
7.8.	Variáveis do estudo.....	56
7.9.	Materiais e instrumentos.....	57
7.10.	Materiais.....	57
7.11.	Instrumentos.....	58
7.12.	Capacitação dos entrevistadores e monitores.....	58

7.13.	Processamento e análise de dados.....	59
8.	Controle de qualidade.....	60
9.	Aspectos éticos.....	60
10.	Divulgação dos resultados.....	60
11.	Orçamento.....	61
12.	Cronograma.....	62
13.	Referências.....	63

LISTA DE ABREVEATURAS

HD: hemodiálise;
DRC: doença renal crônica;
HA: hipertensão arterial;
FG: filtração glomerular;
DCV: doença cardiovascular;
QV: qualidade de vida;
EF: exercício físico;
RPFS: restrição parcial do fluxo sanguíneo;
IGF1: fator de crescimento insulina-1;
GH: hormônio do crescimento;
MSTN: miostatina
GRPFS: grupo de treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo;
GE: grupo de treinamento sem restrição parcial do fluxo sanguíneo;
GC: grupo controle;
FCM: frequência cardíaca máxima;
TFG: taxa de filtração glomerular.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação entre aplicação de pressão e circunferência da coxa na obtenção de diferentes percentuais de restrição do fluxo arterial.

Tabela 2 – Cálculo amostral.

Tabela 3 – Pressões aplicadas na RPFS.

Tabela 4 – Variáveis dependentes, independentes e fatores de confusão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Riscos para doença renal crônica.

Figura 2 – Cronograma de intervenção.

Figura 3 – Ordem da realização do treinamento com os pacientes tratados por hemodiálise.

Figura 4 – Redução do percentual da FC na utilização de betabloqueador.

Figura 5 – Bicicleta ergométrica adaptada.

Figura 6 – Banda pressurizável no membro inferior.

ARTIGOS PROPOSTOS

Artigo 1- Effects of intradialytic exercise on functional capacity measured by the 6-minute walk test in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis.

Artigo 2- Effects of intradialytic aerobic exercise with partial blood flow restriction on cortisol and growth hormone of chronic kidney disease patients.

5. Introdução

5.1 O problema e sua importância

Até 2013, as doenças dos rins e do trato urinário foram responsáveis por aproximadamente 850 milhões de mortes anuais, sendo consideradas um problema de saúde pública mundial, aumentando o número de portadores a cada ano (JHA et al., 2013). No Brasil, as taxas de incidência e prevalência de pacientes em tratamento portadores da doença renal crônica (DRC) cresceram de forma acelerada, estimando-se que o número tenha passado de 24 mil em 1994 para mais de 97 mil no ano de 2012, e que a taxa em tratamento dialítico em 2017 era de 610 pacientes por 1 milhão da população (THOMÉ et al., 2019).

A DRC é caracterizada por uma lesão igual ou superior a três meses com anormalidades funcionais ou estruturais dos rins, podendo ter ou não redução na filtração glomerular (FG), manifestada através de marcadores de lesão renal ou anormalidades histopatológicas contendo alterações urinárias ou sanguíneas ou até mesmo exames por imagem (K/DOQI, 2012). Os sujeitos que são mais suscetíveis a essa doença estão inseridos em um ou mais grupos de riscos, tais como: hipertensos, diabéticos; doença cardiovascular (DCV), além de idosos e pessoas com histórico familiar (JHA et al., 2013).

Essa doença é dividida em cinco estágios funcionais de acordo com o grau de comprometimento da função renal, variando desde a fase de lesão com função renal normal e ainda com FG preservada, até a última etapa chamada como terminal ou de insuficiência renal crônica quando ocorre a perda do controle interno pelos rins, tornando-se incompatível com a vida. No estágio cinco, as opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue - diálise peritoneal ou hemodiálise (HD) - ou transplante renal (ROMÃO Jr, 2004).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), atualmente são mais de 133 mil brasileiros em tratamento hemodialítico. Nessa fase final da doença, o sujeito está exposto a uma série de modificações que interferem em suas condições sociais, nutricionais e fisiológicas (HIGA et al., 2008). O quadro clínico desse paciente sofre uma deterioração multifatorial como: disfunções gastrointestinais e hormonais; disfunções gastrointestinais e hormonais; presença de doenças associadas que podem interferir na absorção de nutrientes; ingestão alimentar deficiente e estado inflamatório oriundo da uremia

e acidose metabólica (SHAH et al., 2009). Todos esses fatores favorecem o aparecimento de sinais e sintomas danosos referentes a saúde física, englobando fraqueza muscular, anemia, cardiopatia, depressão, alterações metabólicas e respiratórias, entre outros distúrbios, levando à redução progressiva na funcionalidade e no condicionamento, além de interferir de forma negativa na qualidade de vida (QV) desses pacientes (NAJAS et al., 2015).

A sarcopenia, caracterizada pela redução da massa, força e função musculares, está associada à DRC e diretamente relacionada aos estágios da mesma, bem como ao aumento de morbimortalidade e das complicações cardiovasculares (FAHAL, 2014). Vários fatores contribuem para a perda de massa muscular em pacientes com DRC, entre eles a ativação de mediadores que estimulam o sistema da ubiquitina-proteossoma dependente de ATP, inflamação, acidose metabólica, angiotensina II e alguns hormônios (SOUZA et al., 2015). Essa redução da massa muscular faz com que o indivíduo tenha redução da força, problemas de mobilidade, fraqueza, osteoporose, diabetes, ganho de peso, perda de função física e da independência (SOUZA et al., 2015).

Dentre as causas que são consideradas potencialmente causadoras de catabolismo proteico aumentando a perda de massa muscular esquelética, estão a diminuição do eixo hormônio do crescimento (GH) - fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e aumento nos níveis séricos de cortisol que induz proteólise (processo de degradação de proteínas por enzimas) com ampliação da gliconeogênese hepática e elevação da glicemia (FRANÇA et al., 2006). Um outro forte colaborador para o catabolismo proteico é a enzima denominada miostatina (MSTN), a qual está diretamente envolvida na redução da musculatura esquelética sendo frequentemente observada em pacientes com doenças crônicas (BAUMANN et al., 2003).

Uma alternativa não farmacológica para atenuar os prejuízos oriundos da sarcopenia, é a prática regular de exercício físico (EF) por exercer papel protetor contra a morbidade (ROLLAND et al., 2008). Exercícios aeróbios e de força estimulam a síntese proteica, ativam células satélites, aumentam a área das fibras musculares, reduzem de forma significativa a gordura corporal, inclusive a intramuscular, promovem melhorias no controle da pressão arterial, na função cardiopulmonar, força, na potência muscular e saúde mental nessa população (STORER et al., 2005). Alguns estudos apontam que pacientes com DRC

apresentam prejuízo cardiorrespiratório de 20-50% mais baixos do VO₂máx de pico que sujeitos saudáveis sedentários (JOHANSEN et al, 2001; O'HARE et al., 2002; BOHM et al., 2010). O treinamento aeróbio, mesmo de baixa intensidade (50% do VO₂máx) realizados em sujeitos submetidos a HD proporciona melhorias no desempenho físico, capacidade funcional (teste de sentar e levantar), na eficácia da depuração da ureia durante a diálise, redução no risco de morte súbita em pacientes, diminuição da pressão arterial de repouso e até mesmo da ansiedade (STORER et a., 2005; KOUFAKI et al., 2002; KOUDI et al., 2009; OUZONI et al., 2009; PARSONS et al., 2004).

Dentro desse contexto, a realização de exercícios com restrição do fluxo sanguíneo (RPFS) que promove aumentos da força e da área de secção transversa muscular em curtos períodos (TAKARADA et al., 2000; ABE et al., 2006), além de contribuir para uma maior secreção dos hormônios GH e IGF-1 (MANINI et al., 2009; POPE et al., 2013), aumentando a síntese proteica, por reduzir a expressão de MSTN e diferenciação das células satélites em mioblastos, elevando assim o número de fibras musculares (LOENNEKE et al., 2010). A RPFS pode ser uma alternativa para o treinamento de indivíduos em HD, por apresentarem um quadro de perdas significativas de massa muscular. Este método de treinamento utiliza manguitos nas extremidades proximais dos membros (superiores ou inferiores) a partir de aplicação de pressões específicas, permitindo que cargas de intensidade leve – abaixo de 50% da frequência cardíaca máxima (FC_{max}), proporcione benefícios semelhantes aos obtidos com intensidades mais elevadas- acima de 70% FC_{max} (FAHS et al., 2012).

A utilização de RPFS oferece importantes vantagens à saúde, uma vez que exercícios com bandas pressurizáveis necessitam de volumes e intensidades inferiores aos recomendados pela American College of Sports Medicine (ACMS), acabam causando menor estresse mecânico, principalmente nas articulações dos joelhos (LIBARDI et al., 2015). Intervenções com treinamento de força realizados de 2 a 3 vezes por semana utilizando esse método, melhora a força física por apresentar melhorias na coordenação neuromuscular e/ou nervosa, maior recrutamento de fibras rápidas e suas unidades motoras e maior ativação muscular (YASUDA et al., 2015; KARABULUT et al., 2007; POPE et al., 2013). Uma revisão sistemática reuniu

12 estudos objetivando verificar os efeitos do treinamento com RPFS em adultos mais velhos, inferindo que esse método melhora a massa corporal, torque e potência muscular; capacidade funcional; saúde óssea; complacência venosa; pico de captação de oxigênio; e fluxo sanguíneo; equilíbrio e desempenho geral. A conclusão do estudo foi que a prescrição de exercícios de baixa intensidade com bandas pressurizáveis pode ser uma alternativa de treinamento para idosos (CARDOSO et al., 2018).

Foi conduzida busca nas bases de dados Pubmed/Medline, Bireme, Scielo, Lilacs, nos últimos 10 anos, utilizando os seguintes descritores “*vascular occlusion*” e “*partial restriction of blood flow*” e foi encontrado um estudo sobre treinamento físico com RPFS em pacientes tratados por HD, porém utilizando outros desfechos como marcadores inflamatórios e estresse oxidativo (CARDOSO et al., 2019).

5.1.1 Problema

Dentro do contexto apresentado, o presente estudo busca responder a seguinte pergunta: Um protocolo de treinamento com exercício contínuo de intensidade leve/moderada, intradialítico e realizado com RPFS na bicicleta ergométrica, será mais eficiente para causar mudanças na modulação hormonal e proteica de modo a trazer benefícios à pacientes tratados por HD do que uma intervenção sem a RPFS?

5.2 Justificativa:

A DRC é um importante problema de saúde pública, responsável por 850 milhões de mortes por ano (JESUS et al., 2018; SESSO et al., 2017); e mais de dois milhões de pacientes recebem tratamento dialítico ou transplante renal no mundo. Dados sugerem que esse número aumentará significativamente ou duplicará até 2030 (LIYANAGE et al., 2015). No Brasil, o número total de pacientes em diálise crônica no Brasil em 1º de julho de 2017 foi estimado em 126.583. Esse número indica um aumento de 3.758 pacientes (3%) em um ano. Se compararmos três períodos de 5 anos, 2002 a 2017: o aumento médio anual

do número de pacientes foi de 4.960 de 2002 a 2007 (aproximadamente 51% em cinco anos); 2007 a 2012 de 4.796(32,6%) e 5.799 de 2012 a 2017 (29,7%) (THOMÈ et al., 2019).

Os pacientes portadores de DRC são acometidos por inúmeras doenças como: disfunção endotelial, calcificação aórtica, inflamação, aumento no estresse oxidativo, acúmulo de toxinas urêmicas, as quais podem gerar resistência à insulina, aumento da produção de citocinas inflamatórias e aterosclerose (SOULAGE et al., 2013; LEKAWANVIJIT et al., 2012; FUJII et al., 2011). Esses sujeitos apresentam até 20 vezes mais chances de desenvolver DCV quando comparados aos demais grupos populacionais (ITO et al., 2014).

O estágio final da doença renal, é caracterizado pelo acúmulo de toxinas urêmicas, que geram toxicidade em pacientes com função renal prejudicada. Essas substâncias são classificadas pelo tamanho e facilidade de remoção pela técnica de diálise, sendo classificadas em 3 grupos: 1) moléculas pequenas; 2) intermediárias e 3) ligadas a proteínas (MORADI et al., 2013; LEKAWANVIJIT et al., 2012). Aquelas pertencentes as categorias 2 e 3 não são eliminadas completamente pela HD (MORADI et al., 2013), e têm sido associadas à inflamação, principalmente interleucina 6 (IL-6), estresse oxidativo, doença arterial coronariana, lesão vascular e mortalidade cardiovascular em DRC (MAFRA et al., 2014).

O conjunto de alterações que ocorrem em vários sistemas orgânicos em pacientes submetidos a HD, como a uremia citado acima, anemia, doenças cardiopulmonares, alterações metabólicas, disfunção musculoesquelética, comprometimento físico, imunológico e psíquico, implicam na QV (AMMIRAT et al., 2009; CARRERO et al., 2008), limitam as atividades da vida diária, reduzem as medidas de pressão inspiratória e expiratória máxima, que representam fraqueza muscular respiratória em DRC. Todas estas morbidades estão associadas à redução da capacidade funcional (CURY et al.; 2010), massa muscular, tolerância ao EF, desempenho físico, menos independência nas atividades da vida diária (SISTSEMA et al, 2002; JOHANSEN et al, 2001; CUNHA et al, 2009; KAIZU et al, 2003) piorando assim a QV dessa população (SCHARDONG et al., 2008; BARBOSA et al., 2007),

A perda de massa muscular, que é um dos enfoques deste estudo, é agravada no estágio final da doença (FOLEY et a., 2007), apresentando relação

direta com idade avançada, baixa ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas, uremia e anemia (JHA et al., 2013). O catabolismo proteico em DRC também está associado com níveis reduzidos de GH e IGF-1, consequência da presença de inibidores de IGH-1 no soro de pacientes urêmicos ou pelas altas concentrações séricas da proteína carreadora do fator de crescimento insulínico 3 (IGFBP-3) produzida por um defeito funcional do receptor de IGF-1 (RABKIN et al., 2005). Estes hormônios influenciam na síntese proteica e, conseqüentemente, estão associados a sarcopenia (WORKENEH et al., 2010).

Outro hormônio que participa ativamente na degradação de massa muscular é o cortisol, sendo que sua concentração é causada pela inflamação sistêmica que acomete os pacientes tratados por HD. Níveis elevados de cortisol possuem relação direta com a mortalidade e catabolismo proteico em sujeitos com DRC no estágio final (GRACIA-IGUACEL et al., 2014). A enzima MSTN também é prevalente nesse grupo de risco, uma vez que seu nível é aumentado na caquexia urêmica mostrando um impacto negativo na massa muscular esquelética (SOUZA et al., 2015).

Por outro lado, o exercício contínuo de cargas leves e moderadas está relacionado à melhora nos níveis dos hormônios IGF-1 e GH com diminuição da enzima MSTN (STORER et al., 2005). O treinamento físico realizado tanto nas fases dialíticas como interdialíticas, são propostas não farmacológicas seguras e eficazes para pacientes com DRC, tendo efeitos incrementais na capacidade cardiorrespiratória, condicionamento físico, força muscular, capacidade funcional, VO₂max, eficiência dialítica, redução dos solutos e resposta hemodinâmica (NAJAS et al., 2009).

Em contrapartida, pacientes tratados por HD apresentam baixa tolerância ao EF (STORER et al., 2005), oriundo de um cotidiano monótono e limitado, necessitando da equipe de saúde e da máquina de diálise para sobreviver (principalmente após o início do tratamento), com problemas emocionais como a depressão, favorecem o sedentarismo e a deficiência funcional (MARTINS et al., 2005). Assim, essas limitações físicas e psicológicas dificultam a periodização e implementação de treinamento físico com volumes e intensidades altas, nesse grupo especial (DELIGIANNIS et al., 2004; KOUIDI et al., 2004).

Assim, o treinamento com RPFS pode ser uma alternativa para a realização de exercícios de baixa intensidade, já que permite estímulos com

cargas inferiores (20-50% de uma repetição máxima - 1RM) ao de força convencional (80-90% de 1RM) (LOENNEKE et al., 2010). A explicação seria de que ao trabalhar o músculo na hipóxia, aumente o estresse metabólico, fator que favorece as adaptações relacionadas à força e ganho de massa muscular (TAKARADA et al., 2000).

5.3 Hipótese

Espera-se que o treinamento contínuo de intensidade leve/moderada, intradialítico e realizado com RPFS, reduza os níveis séricos de MSTN e de cortisol, aumente os níveis de GH e IGF-1 e apresente benefícios superiores (favoreça as adaptações relacionadas à força e ganho de massa muscular) (MANINI et al., 2011; ABE et al., 2006) ao treinamento de baixa intensidade sem RPFS. Esses fatores contribuirão para melhoria da QV e saúde geral dos pacientes com DRC em HD.

5.4 Objetivos

5.4.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos de uma intervenção com exercício contínuo de leve/moderada intensidade com RPFS na bicicleta ergométrica na modulação hormonal e proteica de pacientes tratados por HD.

5.4.2 Objetivos específicos

Investigar efeitos de um programa de treinamento com RPFS sobre os seguintes parâmetros:

- a) concentração sérica de miostatina;
- b) concentração sérica de GH;
- c) concentração sérica de IGF-1;
- d) concentração sérica de cortisol;

- e) força muscular;
- f) capacidade funcional;
- h) qualidade de vida;
- i) idade;
- j) sexo;
- k) nível sócioeconômico;
- l) escolaridade

6. Revisão de Literatura

6.1. Doença renal crônica

6.1.2. Definição e panorama da doença no Brasil

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são definidas como um conjunto de patologias, de origem multifatorial e que representam um grande desafio para a saúde pública, contribuindo de forma considerável para o aumento da taxa de mortalidade, devido as suas complicações (MALTA, 2014). Estudos apontaram que o aumento das DCNT é proveniente dos fatores de risco que estão em constante crescimento: inatividade física, uso abusivo do álcool e alimentação inadequada (SCHMIDT et al., 2011; ABEGUNDE et al., 2007; CAMERON et al., 2011).

Dentre as DCNT, a DRC passou a ser considerada um grande problema de saúde pública, resultante de uma crescente prevalência ao longo dos anos. No Brasil estima-se que cerca de 12 milhões de pessoas apresentam algum grau de insuficiência renal e calcula-se que a incidência dessa doença aumente em torno de 8% ao ano (XAVIER et al., 2018).

A DRC consiste em uma perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins, caracterizada por uma FG menor que 60ml/min/1,73m² durante um período de três meses ou mais. Dessa forma, os rins tornam-se incapazes de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrólítico, resultando em uremia - doença causada pelo acúmulo de ureia no sangue (RIELLA, 2003). Os principais sintomas e sinais dessa doença são: fraqueza, fadiga, confusão mental, cefaleia, prurido, edema, hálito de amônia, náusea, vômito, anorexia, constipação, diarreia, anemia, infertilidade, câibras musculares, osteodistrofia renal, entre outros e dependem do grau de comprometimento renal e de outras condições, bem como a idade do paciente (SMELTZER et al., 2008).

O nível de função renal determina o estágio da doença em que o paciente com DRC está acometido. A DRC é dividida em seis etapas funcionais, conforme o grau de função renal do paciente (ROMÃO Jr., 2004). Estes estágios são:

1. Fase de função renal normal sem lesão renal: essa etapa refere-se aos indivíduos que estão nos chamados grupos de risco para desenvolver a DRC, que são os hipertensos e diabéticos, mas que ainda não desenvolveram lesão renal;
2. Fase de lesão com função renal normal: nesse estágio inicia-se as lesões renais, porém com a filtração glomerular (FG) ainda preservada – ritmo de FG acima de 90 ml/min/1,73m²;
3. Fase de insuficiência renal funcional ou leve: nessa fase inicia-se a perda da função dos rins. Contudo, os níveis de uréia e creatinina plasmática ainda estão dentro da normalidade, sem apresentar quaisquer sinais ou sintomas clínicos relevantes de insuficiência renal. Para detectar as anormalidades nesse estágio, necessita-se de métodos minuciosos, como por exemplo de depuração. Os rins ainda conseguem desempenhar um razoável controle do meio interno - ritmo de FG entre 60 e 89 ml/min/1,73m²;
4. Fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada: nesta fase o paciente ainda se mantém clinicamente bem, embora os sinais e sintomas de uremia possam aparecer de forma sutil. Os sinais e sintomas que mais aparecem nessa fase são aqueles advindos dos fatores de risco para DRC como lúpus, hipertensão arterial (HA), diabetes, infecção urinária, entre outras. Os exames laboratoriais já denotam níveis elevados de uréia e creatinina – ritmo de FG compreendido entre 30 e 50 ml/min/1,73m²;
5. Fase de insuficiência renal clínica ou severa: neste estágio o paciente já sente a disfunção renal, com sinais e sintomas evidentes de uremias, com acentuada anemia, HA, edema, fraqueza, mal-estar e sintomas digestivos – ritmo de FG entre 15 a 29 ml/min/1,73m²;
6. Fase terminal de insuficiência renal crônica: nesta fase os rins perdem o controle do meio interno, mostrando muita alteração e apresenta incompatibilidade com a vida. Os sintomas são intensos, tendo como opções terapêuticas os métodos de depuração artificial do sangue como diálise peritoneal ou HD – ritmo de FG inferior a 15 ml/min/1,73m² (RIELLA, 2003).

As principais causas que contribuem de forma significativa para o desenvolvimento da DRC são a diabetes mellitus e a HA. A obesidade se faz presente em 90% dos pacientes que apresentam diabetes tipo 2 e se torna responsável por 65-76% dos casos de HA e também pode contribuir com a perda

da função renal por estar relacionada a glomerulosclerose (lesão glomerular), resistência à insulina e hiperglicemia (HALL et al., 2003). A Figura 1 apresenta a classificação dos grupos de risco para DRC, os quais podem ser elevados e médios (ROMÃO et al., 2004).

Riscos para Doença Renal Crônica	
	Hipertensão arterial
Risco elevado	Diabetes mellitus História familiar de DRC
	Enfermidades sistêmicas Infecções urinárias de repetição
Risco médio	Litíase urinária repetida Crianças < 5 anos Adultos > 60 anos Mulheres grávidas

Figura 1- Riscos para DRC.

No Brasil, o DM é considerado a principal causa de DRC, sendo que em 2013, era o 4º país com o maior número de pacientes diabéticos no mundo, perdendo apenas para China, Índia e Estados Unidos (BERTOLDI et al., 2013). Essa morbidade contribui para o aumento de prevalência da DRC, especulando-se que o número de adultos com algum grau de disfunção renal, em 2014, variava entre 11 a 22 milhões de brasileiros. Esses números demonstraram a urgência de ações epidemiológicas específicas bem como o aperfeiçoamento de médicos especialistas para agirem na prevenção e na progressão da DRC (IBGE, 2014).

No estágio terminal da doença, as três modalidades de tratamento para o paciente são HD, diálise peritoneal ou transplante renal, sendo que a primeira é a mais utilizada na maioria dos países (TEIXEIRA et al., 2015). Os fatores de risco que mais influenciam na mortalidade dos sujeitos pertencentes a este grupo são: idade avançada, diabetes mellitus como causa da insuficiência renal crônica, quadro de HA instalada, níveis extremos de taxas de albumina, menores

frequências de índice de eficiência de diálise (Kt/V), menores valores de ferritina, níveis intermediários de hemoglobina e níveis maiores de cálcio (AJIRO et al., 2007; ALMEIDA et al., 2010).

O tratamento hemodialítico influencia diretamente nas dimensões biológicas, psicológicas e sociais do paciente, interferindo na QV (ABRAHAM et al., 2012; TURKMEN et al., 2016). Embora promovam a manutenção e o prolongamento da vida, as terapias renais substitutivas, às quais os DRC são submetidos (GUERRA-GUERRERO et al., 2016), causam limitações no seu cotidiano como: perda da saúde (em nível fisiológico e bioquímico), anemia, perda de competência física, cognitiva e sexual, perda do emprego e outras atividades, dependência de tratamento médico e da terapia renal, além de alterações físicas e na imagem corporal, restrições dietéticas e hídricas, associadas ao tratamento (GRASSELLI et al., 2012).

O Sistema Único de Saúde (SUS) é o órgão que mais financia as diálises no país, sendo responsável por 82% de todo o tratamento de terapia renal substitutiva entre os centros registrados na Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2017 (THOMÉ et al., 2019). O número de pessoas que aguardavam na lista de espera para transplante renal, segundo o Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) era de 25.163 mil pacientes em 2019. No ano de 1990, a DRC representava a 17ª causa de mortalidade anual bruta no Brasil, subindo para a décima causa no ano de 2010 (17,9% dos doentes), havendo um aumento expressivo no número de óbitos prematuros em mulheres brasileiras (MARINHO et al., 2016), em 2017 esse número chegou a 25.187, gerando uma taxa de mortalidade bruta de 19,9% para o ano (THOMÉ et al., 2017).

6.2 Exercício físico e doença renal crônica

A efetividade das práticas de EF na prevenção de doenças crônicas vem sendo amplamente divulgada pela literatura científica (BRITO et al., 2016; MCLEOD et al., 2019; DUMITH et al., 2019; ROSA et al., 2018). A adoção de um estilo de vida ativo gera inúmeros benefícios a saúde, prevenindo e até mesmo tratando inúmeras patologias (KAISER, 2012). As evidências apontam que programas de promoção de hábitos saudáveis - que incluam a prática regular de EF, reduzem o risco de mortes prematuras, doenças do coração, acidente

vascular cerebral, câncer de cólon, mama, diabetes tipo II, HA, previne o ganho de peso (diminuindo o risco de obesidade), auxilia na prevenção ou redução da osteoporose, promove bem-estar, reduz o estresse, a ansiedade e a depressão, entre outros (EKELUND et al., 2019; HAUPT et al., 2019; HUPIN et al., 2019; MELAKU et al., 2019; WHO, 2004).

Dentre as DCNT, destaca-se a DRC que emerge como um sério problema de saúde pública em todo mundo, sendo considerada uma “epidemia” de crescimento alarmante (MADEIRO et al., 2010). Os pacientes acometidos pela DRC e que conseguem ser submetidos a uma forma de tratamento denominada hemodiálise, normalmente realizada três vezes por semana, com a duração de três a quatro horas, apresentam sobrevida, mas quando realizado de forma isolada não fornece garantias na manutenção da QV (CHEEMA, 2005). A capacidade funcional destes sujeitos apresenta redução significativa provenientes de diversas causas, entre elas inatividade física, anemia, disfunção ventricular, fraqueza muscular, atrofia, câimbras, além de controles metabólico e hormonal anormais (SOUZA et al., 2015).

Diante dos prejuízos que a DRC desencadeia, o EF tem sido apontado como uma intervenção terapêutica que pode atenuar os impactos fisiológicos, psicológicos e funcionais da doença (CHEEMA, 2005). Os benefícios da prática de EF são: 1) no controle pressórico: causa redução no débito cardíaco, atividade simpática, níveis plasmáticos de norepinefrinas e resistência total periférica e níveis de catecolamina e prostaglandina (HOWDEN et al., 2012). Os aumentos na pressão arterial são extremamente prevalentes na população de renais crônicos, sendo que hipertensão é de aproximadamente 90% nos pacientes que estão iniciando o tratamento e cerca de 60% ainda apresentam valores alterados de pressão sistólica e diastólica, logo após esse período inicial. (CARMO et al., 2003); 2) na função cardíaca: através da melhoria da função ventricular esquerda (KOH et al., 2009); 3) na força e resistência musculares; 4) na capacidade funcional: intervenções utilizando protocolos de exercícios contínuos de intensidade leve a moderada mostraram aumentos significativos no consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) (KOUFAKI et al., 2002) e também na distância percorrida em teste de caminhada de 6 minutos, o qual mede a capacidade funcional (HEADLEY et al., 2002); 5) na qualidade de vida QV: protocolos de EF melhoram de forma significativa capacidade funcional,

aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental em doentes renais, fatores que afetam positivamente sua qualidade de vida (VILSTEREN et al., 2005; PAINTER et al., 2000).

O EF intradialítico realizado de forma sistematizada, de intensidade leve a moderada realizado na primeira hora da diálise, contribui para a eficácia do tratamento e recuperação da DRC, proporcionando aumentos da capacidade funcional, força, hipertrofia e potência muscular (CASTRO et al., 2019; FUKUSHIMA et al., 2019; CHIGIRA et al., 2017; YOUNG et al., 2018; ZHAO et al., 2107). Além disso, existem evidências que apontam para um aumento na eficácia da diálise, com uma maior remoção em percentual de ureia, creatinina e dos solutos de forma geral (DIAS et al., 2019; GIANNAKI et al., 2011; PARSONS et al., 2004). Uma revisão sistemática realizada por BESSA et al. (2015), recomendou que o EF seja realizado nas duas primeiras horas de HD, com um período de intervenção superior á oito semanas e com uma frequência semanal mínima de duas sessões. Esse artigo concluiu que a intensidade de treinamento pode ser determinada pela Escala de Borg (variando de 6-muito leve até 20-extremamente pesado), com esforços percebidos entre 12-15, utilizando equipamentos como bicicleta ergométrica, bandas elásticas ou pesos livres. Desse modo, indica-se que todos os adultos portadores da DRC realizem pelo menos dois dias de treinamento por semana, objetivando reduzir riscos para doenças degenerativas e cardiovasculares (TOUSSAINT et al., 2008).

6.3 Eixo GH-IGF-1, exercício físico e doença renal crônica

O GH é o peptídeo produzido em maior quantidade pela hipófise anterior, desempenhando um importante papel fisiológico no controle do metabolismo corporal e tornando-se alvo de diversos estudos (LANGE, 2004; GIBNEY et al., 2007). A sua principal ação é a promoção do crescimento de todo o corpo através da sua atividade interventiva na formação proteica, multiplicação e diferenciação celular (GUYTON et al., 2006). Os efeitos biológicos são mediados em grande parte pela produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) no fígado e em tecidos periféricos. A concentração de IGF-1 mantém-se relacionada à secreção de GH e aumentam proporcionalmente aos níveis do mesmo

(ROSENFELD et al., 2002). Os níveis desses hormônios são dependentes da idade, apresentando um pico na adolescência, onde ocorre a maior ativação do eixo GH-IGF-1, no qual suas interações com hormônios esteroides estão relacionadas diretamente com o pico de velocidade em crescimento estrutural, e declínio após os 50 anos (MARTINELLI ET AL., 2008).

O crescimento de massa muscular e óssea nos períodos da infância e adolescência pode ser decorrente da prática regular de EF, uma vez que sua realização está intimamente ligada à função anabólica provocada pela ação do eixo GH-IGF-1, um sistema de mediadores de crescimento, proteínas de ligação e receptores que dominam o crescimento somático e tecidual em várias espécies. A aptidão física e massa muscular, independentemente da idade, estão correlacionados positivamente com os níveis basais de IGF-1 (MARTINELLI et al., 2008).

O GH exerce algumas funções de maneira independente do IGF-1, ações essas denominadas de lipolítica, hiperglicemiante e relacionada a homeostase do sódio. Para causar o efeito de aumento da glicemia, esse hormônio (GH) precisa atuar no músculo, fígado e tecido adiposo (GIBNEY et al., 2007). O GH quando atua no músculo e tecido adiposo, realiza efeito antagônico ao da insulina, isto é, evita a captação e oxidação de glicose. No fígado, este hormônio amplia a produção de glicose através da gliconeogênese e glicogenólise (KAPLAN et al., 2008), colaborando para o efeito de hiperglicemia que por consequência aumenta a produção de insulina. Em contrapartida, o GH também determina a produção de IGF-1 que possui efeitos análogos à insulina no metabolismo (VIJAYAKUMAR et al., 2010), interferindo desse modo no metabolismo dos carboidratos. Quando esse hormônio se refere à síntese proteica, ele promove um balanço nitrogenado positivo, com aumentos na translação do RNA, elevando a síntese através dos ribossomos, com transcrição do DNA para o formato de RNA, e atenuando o catabolismo dos aminoácidos e proteínas (GUYTON et al., 2006).

O eixo GH-IGF-1 é apontado como um significativo estimulador anabólico, sendo imprescindível para a síntese proteica, por apresentar influência importante sobre a hipertrofia e aumentar o número de miofibrilas esqueléticas (TRAPPE et al, 2001). Esse eixo é responsável pela mitogênese do tecido muscular, pela inibição da proteólise e pelo aumento da captação de glicose e

aminoácidos (KRAEMER et al., 2003). O aumento desses hormônios apresenta relação direta com a prática de EF e dependem das variáveis metodológicas do treinamento intensidade, volume e frequência (LIU et al., 2007). Alguns estudos determinaram a resposta de ativação do eixo GH-IGF-1 durante protocolos de exercícios de força com grupos de sujeitos com doenças crônicas, os quais indicaram elevação significativa nos níveis desses hormônios entre e intra grupos de forma aguda e crônica, quando efetuaram as sessões de treinamento com a intensidade de 60% da frequência cardíaca máxima (RUBIN et al., 2005 et al., KARATAY et al., (2007).

Em relação ao exercício contínuo de intensidade leve a moderada, alguns artigos reportaram que dois protocolos de treinamento distintos, o primeiro que consistia em 25 minutos de exercício de pedalada, sendo 10 minutos entre 70 a 80% do VO_{2pico} e 15 minutos com aumento de carga até a exaustão, e o segundo com 40 minutos de ciclismo, com 10 minutos de aquecimento, 15 minutos entre 70 a 80% do VO_{2pico} e 15 minutos com incremento de carga, ambos apresentaram aumentos significativos das concentrações de GH e IGF-1 total (De PALO et al., 2008). Em outro estudo, 10 homens saudáveis realizaram dois protocolos de exercício de ciclismo; um contínuo, com 20 minutos de duração, entre 60 a 65% do VO_{2max} e outro intervalado que utilizou *sprints* de 60 segundos, entre 80 a 85% do VO_{2max} , mostrou resultados semelhantes ao estudo citado acima (COPELAND et al., 2008).

As concentrações de GH e IGF-1 sofrem interferência de diversos fatores em pacientes com DRC, como acidose metabólica crônica, uso de corticosteroides, dieta inadequada e perdas de massa muscular e óssea (FURTH et al., 2011). A acidose e uremia agem de forma direta no eixo GH-sistema IGF, causando resistência aos efeitos anabólicos de GH, através dos seguintes mecanismos: (1) número reduzido de receptores de GH nos tecidos-alvo, (2) defeitos pós-receptor na sinalização de GH e (3) níveis reduzidos de IGF-1 livre (MAHESH et al., 2008), que acabam suprimindo a síntese de albumina e promovendo o catabolismo proteico (Oliveira et al. 2008).

Citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, a IL-1 e o TNF- α , as quais são ampliadas nesse grupo, também diminuem a produção hepática de IGF-1, pois elas alteram o padrão de ligação deste hormônio (RABKIN, 2002). Assim, uma alternativa para reduzir efeitos deletérios da DRC quando relacionados ao eixo

GH-IGF-1, é a prática de EF de forma sistematizada (SMART et al., 2011). Um estudo com DRC analisou o efeito de uma única sessão de treinamento aeróbio na produção de GH (DIMEO et al., 2004). Dez pacientes com doença renal caminharam em uma esteira por 27 minutos com uma intensidade de 80% da frequência cardíaca. Coletas de sangue foram realizadas nos momentos pré e pós intervenção. O resultado indicou um aumento significativo desse hormônio. Estudos (WIDEMAN et al., 2002; GIANNOULIS et al., 2006; MANINI et al., 2012) sugerem que existe uma correlação linear entre a intensidade do esforço e a produção de GH. Esse achado corrobora a hipótese que mesmo com um esforço de intensidade moderada pode aumentar substancialmente a produção de GH em pacientes com DRC.

6.4 Cortisol, doença renal crônica e exercício físico

O cortisol é um hormônio glicocorticoide produzido pelo córtex das glândulas suprarrenais, estimuladas pelo lobo anterior da hipófise através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cuja produção é mediada pelo hipotálamo, por meio da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (BAUER, 2005). O cortisol apresenta concentrações que variam de 10 a 20 mg/dia, estando diretamente envolvido na resposta ao estresse e afetando intensamente o metabolismo de glicose, proteínas e ácidos graxos livres (McARDLE et al., 2008).

O cortisol, após ser sintetizado desloca-se para a corrente sanguínea, no qual grande parte (acima de 60%), encontra-se ligada as proteínas globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e albumina, e o restante encontra-se na forma ativa, livre no plasma (McARDLE et al., 2008). Esse hormônio produz efeitos biológicos no organismo que envolvem o catabolismo de proteínas em todas as células do indivíduo, atua como antagonista da insulina, possibilita a ativação de lipase e a degradação dos triglicerídeos no tecido adiposo, viabiliza a adaptação ao estresse e conserva níveis de glicose apropriados em períodos de jejum (DUCLOS et al., 2007). Em contrapartida, o aumento da glicemia causado pelos glicocorticoides resulta na ativação da gliconeogênese hepática, na mobilização de aminoácidos e ácidos graxos das reservas celulares, na

ativação da lipólise de gorduras, na inibição da lipogênese do tecido adiposo, e amplificando, dessa forma, o catabolismo proteico e diminuindo a síntese de proteínas em praticamente todos os tecidos (HEANEY et al., 2012).

A produção e liberação do hormônio cortisol é influenciada por diversos fatores estressantes, como situações que exigem alta demanda emocional, prática de EF (especialmente aqueles de alta intensidade e/ou longa duração), os quais ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BAUER et al., 2005). Alguns estudos apontaram que uma sessão de treinamento físico com duração acima de duas horas ou quando a intensidade do exercício excedeu 60% do limiar anaeróbio (JÜRIMÄE et al., 2001), aumentaram o nível do hormônio, o qual pode demorar de 18 a 24 horas para retornar aos níveis basais (FRANÇA et al., 2006; DUCLOS, 2003). Em episódios de estresse, no qual uma pessoa é submetida a um evento físico intenso, ocorrem aumentos nas concentrações de dopamina e norepinefrina, resultando em maiores secreções hormonais hipofisárias e maior liberação de cortisol pelo córtex das glândulas adrenais (SIMÕES et al., 2004). ROCHA et al. (2015) em estudo de intervenção que analisou uma temporada de competição com 12 jogadoras de futsal durante nove meses, relataram significativos aumentos nos biomarcadores sanguíneos (eritrograma, leucograma, cortisol plasmático, imunoglobulina A plasmática- IgA) das esportistas. O cortisol apresentou um aumento significativo de 26-28% do início ao final da competição.

Entre os fatores estressantes ao meio interno que desencadeiam alterações nos níveis séricos do cortisol, está a DRC, a qual por apresentar inflamação sistêmica acaba resultando na intensificação do estresse. Assim, o aumento desse hormônio apresenta relação direta com a mortalidade desses pacientes tratados por HD (GRACIA-IGUACEL et al., 2014). O cortisol possui uma ação simultânea com a do hormônio aldosterona, cuja principal função é a regulação do balanço eletrolítico e seu excesso resulta no aumento da concentração de sódio e redução na concentração de potássio no sangue, causando pressão alta e um perigoso desequilíbrio osmótico e do pH sanguíneos, os quais em valores elevados causam eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca e mortalidade (DRECHSLER et al., 2013). As concentrações desse glicocorticoide são intensificadas conforme a progressão da DRC, alcançando seu ápice no grau cinco da doença (AFSAR, 2014).

A propensão da DRC em induzir um estado pró-inflamatório (GUPTA et al., 2012), leva as citocinas inflamatórias a tornarem-se potentes indutoras da atividade local de glicocorticóides - hormônios esteróides caracterizados pela habilidade de se ligar com o receptor de cortisol e desencadear efeitos similares tanto in vitro quanto in vivo (AHASAN et al., 2012) e apresentam uma forte correlação entre medidas sistêmicas de inflamação e aumentos na ativação de cortisol (HARDY et al., 2008; STEGK et al., 2009). O quadro de uremia prevalentes em pacientes com doença renal, faz com que os marcadores inflamatórios fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 1 beta (IL - 1 β), acentuem a atividade de glicocorticóides e cortisol (GUPTA et al., 2012; AHASAN et al., 2012).

As altas concentrações de cortisol estão diretamente ligadas a redução de massa muscular e acúmulo de gordura, principalmente na região abdominal (GUYTON et al., 2002). Esses dois fatores são prevalentes em doentes crônicos, interferindo para uma piora na QV dos mesmos (FAHAL, 2014). Nesse sentido, estratégias eficientes de intervenção devem ser desenvolvidas para atenuar tais efeitos deletérios, sendo uma opção a prática de EF para controlar os aumentos nos níveis de cortisol (BAKER et al., 2010). Um único estudo encontrado na literatura (CAPUCI et al., 2017), analisou os efeitos de 12 semanas de intervenção utilizando uma bicicleta ergométrica. O programa de exercício foi realizado nas duas horas iniciais da HD, com duração média de 55 minutos, composto por 3 etapas: aquecimento, condicionamento e resfriamento. A amostra foi composta por 18 pacientes randomizados para dois grupos: 1- controle e 2- exercício. Após o período de intervenção, os participantes foram submetidos a medidas antropométricas, coletas de sangue para análises bioquímicas e imunológicas, teste de desempenho físico e força muscular. Os resultados indicaram que 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico, através de cicloergômetro, são suficientes para promover queda dos níveis séricos de cortisol basal na população-alvo. Esse achado mostra a efetividade de uma intervenção com DRC sobre os níveis de cortisol circulante.

6.5 Miostatina, doença renal crônica e exercício físico

A MSTN é uma proteína conhecida como fator de crescimento e diferenciação-8 (GDF-8), responsável pela regulação dos músculos esqueléticos ao longo do desenvolvimento embrionário e na fase adulta (BAUMANN et al., 2003). Alguns estudos expressaram associação inversa entre massa muscular e concentração de MSTN, além de identificá-la como causadora do catabolismo constantemente observado em pacientes com doenças crônicas (LEE, 2004; BRUERA, 2000; BAUMANN et al., 2003; JESPERSEN et al., 2006).

Essa proteína circula primeiramente ligada a um propeptídeo, os quais deslocam-se para o meio extracelular e, após passar por um processo de clivagem, o complexo propeptídeo- MSTN é extinto, liberando a MSTN que irá regular a massa muscular esquelética (LIMA et al., 2010; LEE, 2004). A atividade da MSTN pode sofrer inibição por diversas proteínas, como: folistatina, genes ligados a folistatina, fatores de crescimento, entre outros (HILL et al., 2002). A folistatina é o principal inibidor endógeno da MSTN (LEE, 2001), estando presente em vários tecidos e quando sua concentração está elevada, acarreta a inibição da atrofia muscular (NAKATANI et al., 2008).

A glicoproteína regulatória folistatina é responsável pela supressão da MSTN, pois a primeira tem alta afinidade em ligar-se a MSTN e impedindo-a de unir-se ao receptor Activina IIB, bloqueando sua ação proteolítica (FORBES et al., 2006). Estudo de GILSON et al. (2009), reportou que a multiplicação de células satélites colaborou de forma significativa para o aumento de massa muscular induzido pela folistatina e, possivelmente, para o aumento da síntese proteica. Por outro lado, pacientes com DRC, que apresentam uma alta atividade inflamatória e que estão em uma situação de caquexia urêmica, desenvolvem elevado potencial para atrofia muscular associado a perda de força e de densidade mineral óssea (MIYAMOTO et al., 2011).

Uma intervenção realizada por LAURENTINO et al. (2012) randomizou vinte e nove indivíduos do sexo masculino fisicamente ativos em três grupos: treinamento resistido de baixa intensidade (20% no máximo de uma repetição máxima, n = 10), exercício resistido de baixa intensidade associado a fluxo sanguíneo moderado restrição (n = 10) e exercício de resistência de alta intensidade (80% IRM, n=9). Todos os grupos passaram por um programa de

treinamento de oito semanas, medindo miostatina e folistatina nos momentos pré e pós treinamento. Os três grupos apresentaram aumentos significantes nos níveis de MSTN e reduções na miostatina, comprovando que independentemente da intensidade, o EF contribui para o anabolismo proteico.

Dentro desse contexto, o EF surge como uma alternativa não farmacológica com grande potencial de aplicação para prevenção e/ou tratamento de sarcopenia, favorecendo o processo de anabolismo no músculo esquelético (GOULD et al., 2013). As sessões de treinamento, quando realizadas de forma contínua, com baixo impacto e longa duração, reduzem a inflamação crônica, favorecem a função endotelial, aumentam a sensibilidade à insulina, além de retardar a fadiga, melhorando assim a aptidão física de pacientes (SUZUKI et al., 2013; GOULD et al., 2013). Os mecanismos que tornam o EF como forte aliado da QV no doente com DRC, estão ligados a três fatores: modificações na expressão de proteínas associadas a apoptose (morte celular); aumento no número e funcionalidade de mitocôndrias e redução do estresse oxidativo com melhoria nas funções antioxidantes (QUADRILATERO et al., 2011).

6.6 Restrição parcial de fluxo sanguíneo e exercício físico

A estratégia de treinamento físico com a utilização de RDFS, inicialmente conhecida como *Kaatsu Training*, foi criada pelo cientista Yoshiato Sato, em 1966 (SATO, 2005), e caracteriza-se pela utilização de bandas pressurizáveis posicionadas no terço proximal dos membros superiores ou inferiores, as quais são infladas objetivando alcançar RDFS, promovendo redução do fluxo venoso e arterial e hipóxia (MANINI et al., 2009). Este recurso vem ganhando espaço na literatura como uma alternativa de intervenção clínica para grupos especiais de indivíduos que apresentam pouca tolerância a protocolos de treinamento de alta intensidade, uma vez que acarreta benefícios como aumento da força e hipertrofia muscular (LAURENTINO et al., 2008).

O uso desse acessório, quando associado ao exercício resistido, permite estímulos com cargas inferiores (20-50% de uma repetição máxima - 1RM) ao treinamento de força convencional (80-90% de 1RM), porém com os mesmos efeitos positivos, determinando aumentos significativos na força e na hipertrofia

(LOENNEKE et al., 2010). Esses efeitos podem ser atribuídos ao fato de que o EF realizado em situação de hipóxia, aumenta a fosforilação e síntese proteica muscular através do estímulo do metabolismo local (FAHS et al., 2012), o que por sua vez eleva a concentração dos fatores de crescimento e o recrutamento de um maior número fibras musculares glicolíticas (tipo II) e oxidativas (tipo I) (LOENNEKE et al., 2010).

Estudos de intervenção descreveram efeitos positivos na saúde muscular utilizando RPFS (FRY et al., 2009; COOK et al., 2007). Uma investigação (FRY et al., 2009) analisou exercícios de baixa intensidade (20% de 1RM) com o uso de bandas pressurizáveis na sinalização da via mTORC1 e na síntese proteica em sujeitos fisicamente ativos e saudáveis. O protocolo de treinamento consistia em extensão de joelho com quatro séries de 30, 15, 15, 15 repetições, com descanso de 30 segundos entre cada uma delas. O grupo RPFS recebeu uma pressão nas bandas de 200mmHg e grupo controle não utilizou o acessório. Coletas de sangue e biópsia foram realizados antes após a intervenção, obtendo como resultado um aumento significativo na síntese proteica muscular (de 56%) e uma melhor sinalização da via mTORC1. A justificativa de tais achados esteve na maior liberação de GH no grupo experimental, indicando que um programa utilizando RPFS gera estresse semelhante aos de alta intensidade.

O artigo de OZAKI et al., 2011, analisou um protocolo com exercício contínuo de baixa intensidade realizado em uma esteira, com dois grupos distintos. Mulheres saudáveis foram randomizadas em grupo intervenção que fazia uso de RPFS de 120-200 mmHg e controle (sem restrição de fluxo sanguíneo). Ambos realizaram 20 minutos de caminhada, com a frequência semanal de quatro vezes e durante 10 semanas. Os parâmetros medidos foram: consumo máximo de oxigênio, capacidade funcional, força muscular, área de secção transversa e volume do músculo. Diferenças significativas foram encontradas em quase todos os desfechos, exceto no consumo máximo de oxigênio, no grupo experimental, mostrando a eficácia e superioridade de exercícios quando se faz uso de RPFS.

Está bem descrito na literatura (NAKAJIMA et al., 2006; YASUDA et al., 2010; FUJITA et al., 2007) que exercícios físicos de baixa intensidade com o uso de RPFS podem ser potencialmente vantajosos em acelerar a recuperação da massa e força muscular em grupos de pessoas com doenças crônicas (HUGHES

et al., 2017), mesmo que num curto prazo de intervenção. Ainda assim, não existe consenso na padronização de pressões que devem ser aplicados nos membros que serão exercitados (PARK et al., 2015). Alguns estudos utilizaram pressão superior à medida da pressão sistólica braquial (100-200mmHg) objetivando restringir o retorno venoso (ABE et al., 2006; FIGUEROA et al., 2011). No entanto, resultados satisfatórios foram encontrados com pressões que promoveram restrição do fluxo sanguíneo arterial de 40 a 50% (LOENNEKE et al., 2015; GUALANO et al., 2010). Um estudo (LOENNEKE et al., 2011) encontrou relação direta entre a obtenção de pressão e a circunferência do membro. Desse modo, Loenneke e colaboradores (2015), utilizando a circunferência da coxa, desenvolveram uma tabela que descreve a medida do local correspondente a 33% da distância entre a parte superior da patela e a região inguinal da coxa não dominante – com a aplicação de pressão necessária para obtenção da restrição arterial indicada com acessórios estreitos, ou seja, largura da cinta de 6 cm (Tabela 1). Um estudo (CARDOSO et al., 20019), baseou-se nessa tabela para utilizar as pressões necessárias para restringir de forma parcial o fluxo sanguíneo em DRC, numa intervenção com exercício aeróbio de leve/moderada intensidade durante HD). A banda utilizada foi inflada visando uma restrição de 50% do fluxo sanguíneo arterial, utilizando as seguintes pressões, de acordo com a circunferência da coxa, para impor 50% de restrição arterial: de 45 a 50,9 cm: 100 mmHg; 51 a 55,9 cm: 130 mmHg; 56 a 59,9 cm: 150 mmHg; 60 cm ou mais: 180 mmHg. O paciente foi mantido com RPFs durante todo o treinamento.

Tabela 1 – Relação entre aplicação de pressão e circunferência da coxa na obtenção de diferentes percentuais de restrição do fluxo arterial (adaptada de LOENNEKE et al., 2015).

Circunferência da coxa	<45–50,9 cm	51–55,9 cm	56–59,9 cm	≥ 60 cm
Pressão aplicada (RA* 60%)	120 mmHg	150 mmHg	180 mmHg	210 mmHg
Pressão aplicada (RA* 50%)	100 mmHg	130 mmHg	150 mmHg	180 mmHg
Pressão aplicada (RA* 40%)	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg	140 mmHg

*RA: Restrição do fluxo sanguíneo arterial estimada

7. Materiais e métodos

7.1 Delineamento

A presente pesquisa foi de caráter experimental, do tipo Estudo clínico randomizado, fase III, *open label*. Como os participantes não foram cegados, a intervenção foi aberta, objetivando determinar a validade e a seguridade do protocolo de investigação.

7.2. Participantes

Amostra

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos em HD na unidade de nefrologia do Hospital São Francisco de Paula (HUSFP) de Pelotas/RS.

7.2.1. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes:

- Com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana;
- Com infecção ativa e neoplasias;
- Submetidos a ventilação mecânica e internados na unidade de terapia intensiva;
- Apresentaram limitação músculo esquelética que impeça a realização do exercício;
- Com alterações cognitivas que impossibilitaram a compreensão das instruções dos exercícios;
- Indivíduos com história de trombose venosa profunda;
- Com pressão arterial sistólica maior ou igual 180 mmHg ou diastólica maior igual 105 mmHg em repouso;
- Com frequência cardíaca de repouso maior ou igual 120 bpm.

7.2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes tratados por HD com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos, e com as seguintes características:

- Tratamento de HD de no mínimo 3 meses;
- Não estivessem participando de um outro programa de treinamento físico;

7.3. Cálculo de tamanho de amostra

Realizou-se cálculo de tamanho de amostra para estimar a ocorrência dos desfechos em cada um dos grupos separadamente e determinar a associação entre cada desfecho e as variáveis independentes, conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Tamanho de cálculo amostral para cada variável

Desfecho	Alfa	Poder	Nº de participantes (total)	Referência
Miostatina	0,05	90%	17*	Hittel et al. (2010)
Cortisol	0,05	80%	54*	Grandys et al. (2016)
IGf-1	0,05	90%	24*	Ives et al. (2016)
GH	0,05	90%	12*	Irving et al. (2009).

*Número total de participantes que foram divididos em três grupos com acréscimo de 10% para perdas ou desistências.

De acordo com o maior cálculo de tamanho amostral, um total de 54 pacientes foi necessário. Para evitar que as possíveis perdas e recusas afetassem o poder do estudo, 56 pacientes foram incluídos. Dentre os desfechos incluídos no consórcio - marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , IL-1 β) e marcadores de estresse oxidativo (catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase) (CARDOSO et al., 2019) - cortisol foi o que mais demandou amostra.

7.4. Recrutamento

Os participantes foram recrutados no Hospital São Francisco de Paula, Pelotas/RS. Primeiramente, foi realizado contato com o Diretor do Departamento de Nefrologia do Hospital a fim de explicar os objetivos do estudo e pactuar a realização do estudo. Após, foi realizada a análise dos prontuários e conversa com os médicos e enfermeiros, a fim de aplicar os critérios de exclusão. Os pacientes foram convidados a participar do estudo, na semana seguinte, após as primeiras formalidades citadas acima.

7.5. Randomização

O processo de randomização foi realizado através da geração de números aleatórios no programa Excel 2013. O primeiro paciente sorteado foi para o grupo com restrição do fluxo sanguíneo (GRPFS), o segundo para o grupo exercício (GE), o terceiro para o grupo controle (GC), e assim sucessivamente.

7.6. Procedimentos

Logo após o recrutamento, todos os pacientes incluídos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e seguiram para a coleta de linha de base, protocolo de intervenção e coleta final, respectivamente, conforme a figura 2:

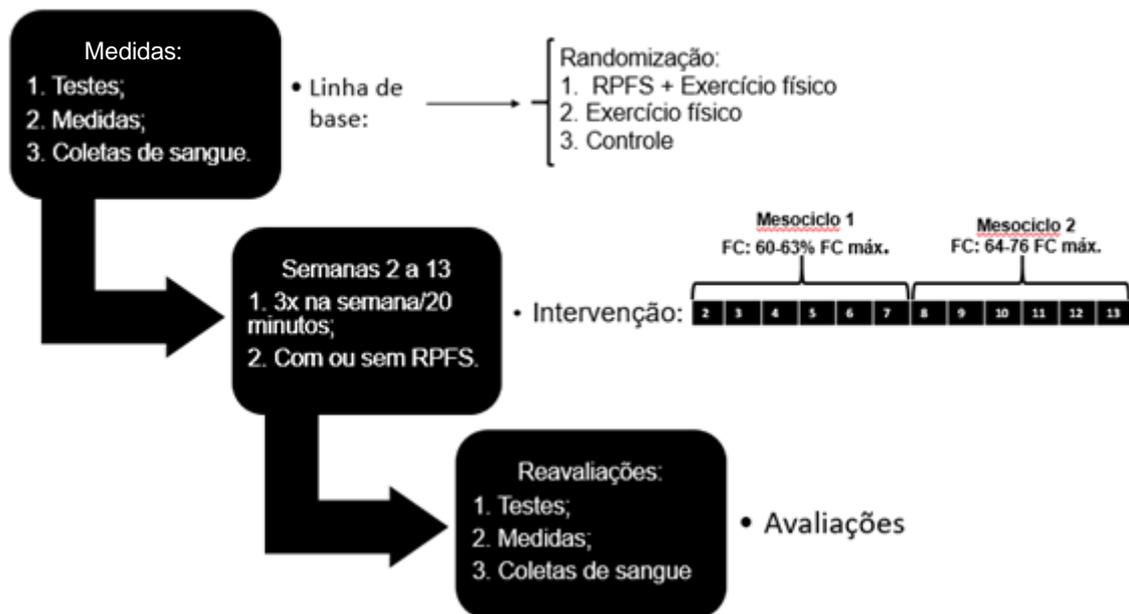


Figura 2 – Cronograma de intervenção.

As avaliações medidas iniciais (linha de base) foram distribuídas da seguinte maneira: na semana-1 foram realizados os testes de capacidade funcional e força; foram medidas a FC e pressão arterial de repouso, e aplicado o questionário antes da sessão de HD. Na segunda semana foram realizadas as medidas de PA de repouso e as coletas sanguíneas, antes da sessão de HD. Os questionários foram aplicados durante a sessão de HD, durante as duas semanas de medidas. Na 3ª sessão de HD da semana, foram medidas a capacidade funcional através do teste de caminhada de 6 minutos e a força muscular por dinamometria.

Para a mensuração das variáveis bioquímicas, 10 mL de sangue foram coletados por um enfermeiro treinado através da fístula intravenosa utilizada na HD e distribuídos em tubos *vacutainers*, sendo 5 mL no tubo com anticoagulante (EDTA) e 5mL no tubo com ativador de coágulo. O plasma e o soro foram separados e estão armazenados em *ultrafreezer* (-80°C) para análises posteriores. As coletas sanguíneas foram realizadas no *baseline* e repetidas 48 horas após a última sessão de treinamento, para evitar que o efeito agudo do exercício influencie nos resultados.

O Teste de caminhada de 6 minutos foi realizado em uma pista plana de 30 metros (corredor do quinto andar do próprio hospital), demarcada por marcas de giz a cada três metros. Antes do início do teste, os pacientes estavam sentados por 10 minutos para o equilíbrio dos sinais vitais. O aconselhamento foi de que os sujeitos tinham que caminhar durante 6 minutos, de uma extremidade até a outra da área demarcada, utilizando da maior velocidade possível. O teste foi realizado antes da sessão de HD, com o uso de frases padronizadas de incentivo a cada dois minutos da caminhada (AMERICAN THORACIC SOCYET, 2002).

O teste de força estática de membros inferiores foi realizado com dinamômetro da marca Crown®. Inicialmente, os pacientes foram orientados a colocarem-se em pé sobre a base do aparelho, joelhos fletidos formando um ângulo de aproximadamente 120°, coluna ereta, braços ao longo do corpo, com os cotovelos estendidos. Logo após o instrumento ser zerado, o paciente foi orientado a realizar a força máxima possível de extensão de joelhos, tentando não realizar nenhum movimento com a coluna ou dos braços e nem se deslocar com o corpo para trás. Duas medidas foram realizadas com o intervalo de um minuto entre elas. O resultado final irá considerar a média de duas tentativas (HEYWARD, 2004).

Após a coleta de linha de base, os participantes foram alocados de forma aleatória, conforme descrito no item 3.5, em um dos três grupos:

1. GRPFS - grupo exercício com RPFS;
2. GE – grupo exercício sem RPFS;
3. GC – grupo sem exercício.

A intervenção foi desenvolvida durante doze semanas, com a realização dos treinamentos em três sessões semanais, sempre com um dia de intervalo entre elas. Todas as sessões de EF foram monitoradas por professores e estudantes de Educação Física, membros do Laboratório de Bioquímica e Fisiologia do Exercício da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas (LABFex/ESEF/UFPEL), e fisioterapia da Universidade Católica de Pelotas (UCPEL) devidamente treinados, com o intuito de garantir uma maior eficácia na execução dos exercícios, colocação correta do monitor cardíaco e do acessório de RPFS.

7.7. Descrição da intervenção

Os grupos de EF – GRPFS e GE – foram submetidos a um protocolo de exercícios composto por 20 minutos de pedalada na bicicleta ergométrica (YASUDA et al., 2015; LOENNEKE et al., 2015), com a seguinte progressão:

- Mesociclo 1 – Semanas 1 - 6: os participantes pedalarão a uma FC entre 60 e 63% da FC máxima;
- Mesociclo 2 – Semanas 5 - 8: os participantes pedalarão a uma FC entre 64% e 76% da FC máxima.

A FC máxima foi determinada a partir da fórmula de Nes et al. (2013): $FC_{max} = 211 - (0,64 \times idade)$. Pacientes que utilizarem medicação que influencie na FC, terão seus escores de FC corrigidas conforme sugerido por Godoy (1997). As sessões de exercícios seguiram a seguinte ordem, conforme a Figura 3.

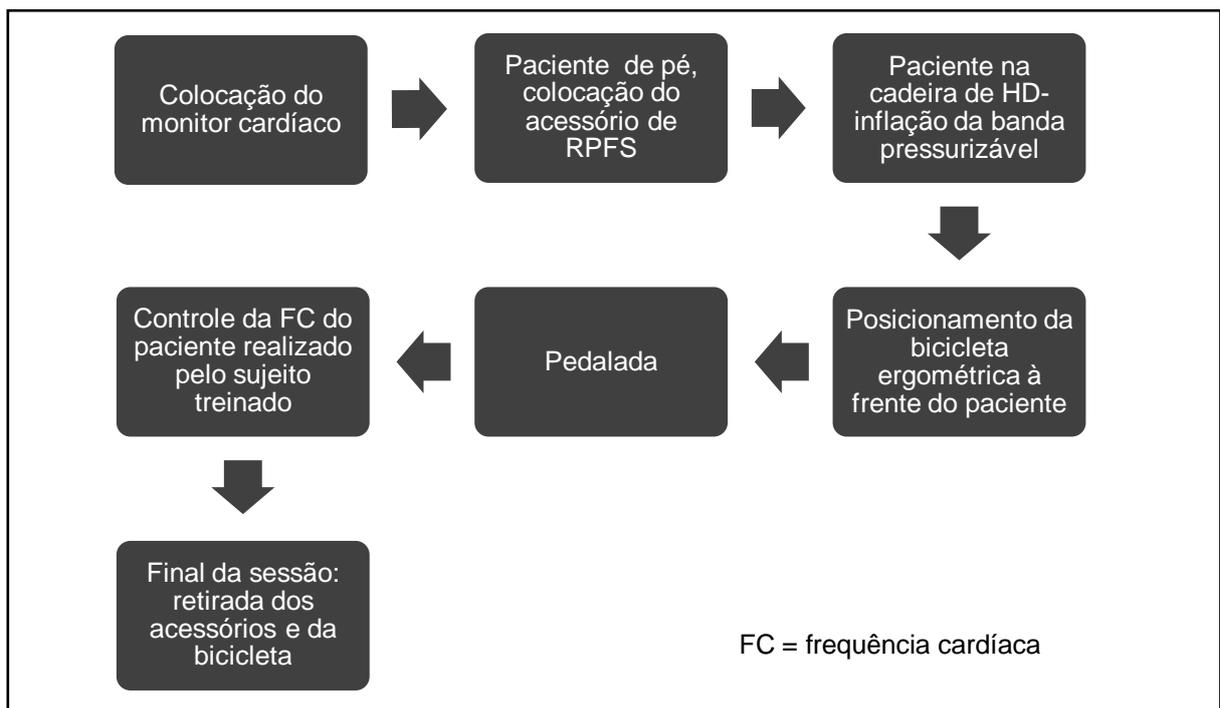


Figura 3. Ordem da realização do treinamento com os pacientes tratados por hemodiálise

A FC durante o exercício foi controlada utilizando o monitor cardíaco da marca Polar, por estudante de educação física devidamente treinado. A FC

máxima será determinada pela fórmula $FC = 211 - (0,64 \times \text{idade})$ (NES et al., 2013). Pacientes que utilizassem medicação que influenciasse a FC, como betabloqueadores, tiveram suas escores de FC corrigidas com base na Figura 4 (GODOY, 1997). O monitor cardíaco para controle da FC de treinamento foi colocado pelo professor de educação física.

Betabloqueador em dosagem equivalente ao propranolol (mg)	Redução da frequência cardíaca (%)
10	11
25	12
40	14
50	15
80	18
100	20
120	22
150	25
160	26
200	30

Figura 4. Redução do percentual da FC na utilização de betabloqueador.

A bicicleta (figura 5) ergométrica horizontal da marca O'neal: com mostrador de velocidade, tempo, distância e intensidade em watts adaptada, foi posicionada à frente da cadeira do paciente e colocada à uma distância que possibilitasse a formação de um ângulo relativo do joelho (ângulo interno formado entre coxa e perna) entre 150° a 155° , de forma a permitir a perfeita execução biomecânica da pedalada (BURKE et al., 2003).

O GRPFS realizou o EF com RPFS, enquanto que o GE treinou sem RPFS. Para RPFS, a banda inflável com 6 cm de largura foi colocada no terço proximal dos membros inferiores (conforme a figura 6) e inflada de acordo com a circunferência da coxa dos pacientes, como sugere Loenneke e colaboradores (2015) na Tabela 1. A banda foi colocada por um professor de educação física devidamente treinado com o paciente em pé, mas foi inflada com o paciente sentado, já posicionado em frente à bicicleta.



Figura 5- Bicicleta ergométrica adaptada a cadeira do paciente

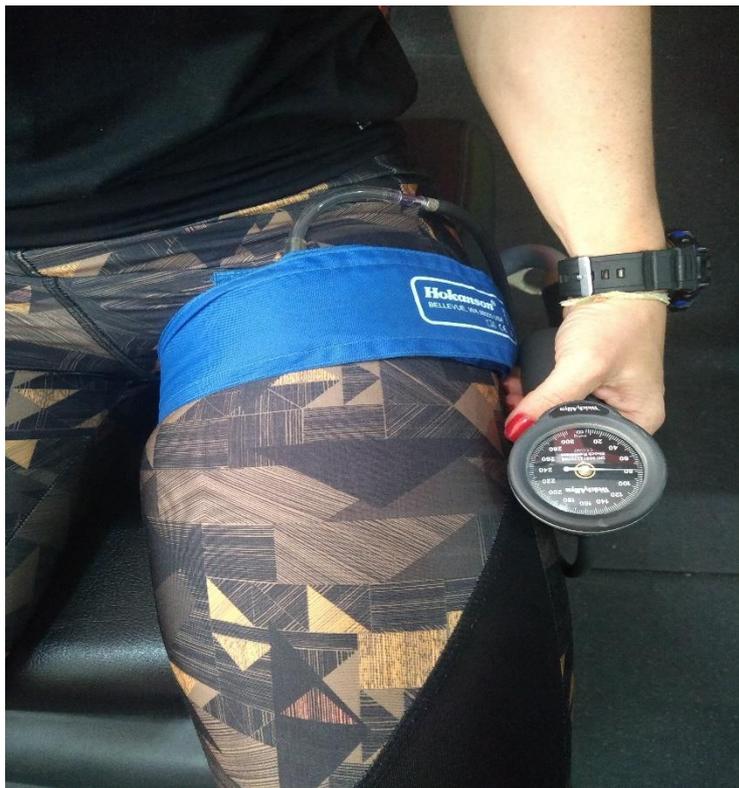


Figura 6- Banda pressurizável aplicada ao membro inferior

7.8. Variáveis do estudo

As variáveis dependentes do estudo foram referentes a modulação hormonal (hormônios IGF-1, GH e cortisol); proteica (MSTN). A variável independente foi a RPFS e foram consideradas as variáveis de confusão ingestão de álcool, dieta, idade, IMC e medicamentos de uso contínuo como possíveis fatores de confusão, força e capacidade funcional (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis dependentes, independentes e possíveis fatores de confusão.

Variáveis	Definição	Escala	Operacionalização
Dependentes			
Cortisol	Numérica	µg/dL	---
GH	Numérica	ng/mL	---
Miostatina	Numérica	ng/mL	---
IGf-1	Numérica	ng/mL	---
Independentes			
Intervenção com exercício de Intensidade leve/moderada associado a RPFS	Dicotômica	0 ou 1	0 – sem RPFS 1- Com RPFS
Confusão			
Capacidade funcional	Numérica	metros	---
Força	Numérica	Kg/f	---
Álcool	Dicotômica	0 ou 1	0 – não bebe 1 – bebe
Dieta	Numérica	Kcal	---
IMC	Numérica	Kg/m ²	---
Medicamentos	Categórica Nominal	-	---

7.9. Materiais e instrumentos

7.10. Materiais:

- *Inflator DS400*: acessório contendo *airbag* ligado a um sistema de controle de pressão para permitir o monitoramento da pressão RPFS que vai de 0 a 300mmHg;

- *Cuff SC5 da marca Hokanson*: cinto contendo *airbag* inflável utilizado para realização da RPFS;

- *Esfigmomanômetro aneroide e estetoscópio da marca BD*: aparelho com precisão de 1,0 mm/Hg, será utilizado para medir a pressão arterial dos participantes;

- *Bicicleta ergométrica horizontal da marca O´neal*: com mostrador de velocidade, tempo, distância e intensidade em watts. Possui controle de tensão elétrico, com *flywheel* magnético de 6.0 kg e transmissão por correia (pedalada para frente e para atrás). A bicicleta será adaptada para que os pacientes realizem o exercício nas cadeiras de HD;

- *Dinamômetro da marca Crown*: dinamômetro tóracolumbar portátil com mostrador analógico e capacidade de 20 kgf.

- *Kit comercial da marca Pensabio®*: kit utilizado para a mensuração da proteína Miostatina, através da técnica ELISA;

- *Kit comercial da marca Antibodies®*: kit utilizado para a mensuração do hormônio Cortisol através da técnica ELISA;

- *Kit comercial da marca Biocompare®*: kit utilizado para a mensuração do hormônio GH através da técnica ELISA;

- *Kit comercial da marca Biocompare®*: kit utilizado para a mensuração do hormônio IGF-1 através da técnica ELISA;

7.11. Instrumentos:

O questionário consistiu de perguntas relacionadas as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, nível socioeconômico e escolaridade), variáveis nutricionais (recordatório alimentar de 24 horas), comportamentais (consumo de bebidas alcoólicas), relacionadas a utilização de remédios de uso contínuo, e qualidade de vida.

O consumo de bebidas alcoólicas foi coletado através das perguntas: 1) Alguma vez na vida você já ingeriu bebida alcoólica?; 2) Você ingere bebida alcoólica atualmente?; 3) Se você não bebe atualmente, há quanto tempo parou de beber?; Se bebe atualmente, bebe diariamente uma dose, mais de uma dose ou esporadicamente?; 4) Nos últimos 30 dias, qual o máximo de doses que você bebeu em uma mesma ocasião? A variável relacionada a utilização de remédios de uso contínuo foi coletada através de uma questão aberta na qual foi perguntado se a pessoa utilizava remédio de uso contínuo e, caso positivo, qual o nome do medicamento e a dosagem ingerida.

A qualidade de vida foi medida a partir do Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com DRC (KDQOL-SF™ 1.3) – instrumento desenvolvido para determinar a qualidade de vida de indivíduos com DRC e em diálise. A escala contém 79 itens, sendo 43 relacionados a DRC e 36 sobre a condição geral de saúde (DUARTE et al., 2003).

7.12. Capacitação dos entrevistadores e monitores

Três equipes foram formadas: a primeira, constituída por dois estudantes de educação física que foram responsáveis pela administração do questionário; a segunda, formada por três professores de educação física e um fisioterapeuta, encarregados pela realização dos testes físicos e aplicação da intervenção; e a terceira, formada por um enfermeiro, que realizou o manuseio sanguíneo. A intervenção foi devidamente monitorada por médico e enfermeiro do Departamento de Nefrologia do Hospital.

Cada equipe passou por capacitação com duração de quatro horas, em que foram abordados os aspectos referentes à realização de suas atribuições durante a intervenção.

1. Os monitores responsáveis pela administração do protocolo de treinamento físico passaram por capacitação com duração de quatro horas, em que foram abordados os aspectos referentes à realização dos exercícios – volume, intensidade, biomecânica da pedalada – e colocação e monitoramento do acessório de RPFS (pressão) e da FC durante os exercícios.
2. Os integrantes da pesquisa que manusearam o sangue tiveram um treinamento com duração de quatro horas, no qual foram abordadas detalhadamente suas respectivas funções de coleta e manuseio do sangue, realizado no LABFex (ESEF/UFPel). A análise dos parâmetros bioquímicos do sangue foram realizada no LABFex (ESEF/UFPel) por pessoas treinadas nas análises de interesse.
3. Os integrantes que aplicaram o questionário passaram por um treinamento com duração de quatro horas para a familiarização com o instrumento e técnica de entrevista.

7.13. Processamento e Análise dos Dados

Os questionários foram codificados e, posteriormente, digitados no programa EPIDATA 3.1. Para a análise estatística utilizar-se-á o programa SPSS 20.0.0. Será utilizado o teste de Equações de Estimação Generalizadas (EEG). Esse método estima coeficientes de regressão e erros padrões com distribuição amostrais normais e não normais e objetiva estimar parâmetros de regressão, neste caso quando os dados estão correlacionados. Este teste mede a diferença na resposta média populacional entre dois grupos com diferentes fatores de risco ou em amostras que possuem características em comum, medindo a relação entre a variável resposta e as variáveis predictoras (TWISK, 2004).

8. Controle de Qualidade

Para o controle de qualidade em relação às entrevistas, o pesquisador responsável reaplicou algumas questões chaves (previamente definidas) a 10% dos entrevistados. As respostas foram verificadas com aquelas realizadas pelos entrevistadores de modo a detectar possíveis erros ou fraudes. Caso houvesse necessidade, as entrevistas com problemas foram repetidas. Em relação as amostras sanguíneas, as análises bioquímicas serão analisadas em triplicata. Adicionalmente, foram organizados encontros semanais com o acompanhamento dos integrantes da equipe que supervisionarão a intervenção.

9. Aspectos Éticos

O protocolo do consórcio foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, protocolo 2.036.385. O consentimento deste comitê precedeu o início da coleta de dados. Os princípios éticos também foram assegurados aos participantes através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, da garantia do direito de não participação no estudo e do sigilo sobre os dados coletados e informações obtidas.

Por se tratar de um ECR, o projeto foi registrado junto ao registro de ensaios clínicos do Ministério da Saúde do Brasil (RBR-8T2P2M) (www.ensaiosclinicos.gov.br)

10. Divulgação dos Resultados

A divulgação dos resultados se dará a partir da tese de conclusão de curso de doutorado em Educação Física; artigos para publicação em periódicos científicos; sumário dos principais resultados do estudo a ser divulgado na imprensa local; relatório dos principais achados ao hospital, pacientes e familiares envolvidos no estudo.

11.Orçamento

Produto	Valor (R\$)
1. Kit ELISA Miostatina Pensabio®	3.415,00
2. Kit ELISA Cortisol Antibodies®	2.121,00
3. Kit ELISA GH Biocompare®	2.145,00
4. Kit ELISA IGF-1 Biocompare®	2.757,00
5. <i>Cuffs</i> Hokanson	476,00
6. <i>Inflator</i> Hokanson	1.050,00
7. Pranchetas e canetas	100,00
8. Folhas de ofício e impressão	350,00
Total	12.414,00

12. Cronograma

Atividade	2018						2019						2020					
	-F	-A	-J	-A	-O	-D	-F	-A	-J	-A	-O	-D	-F	-A	-J	-A	-O	-D
Revisão bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Elaboração do projeto de pesquisa	■	■																
Preparação dos instrumentos	■	■																
Seleção e treinamento da equipe de trabalho de campo		■	■															
Coleta de dados e intervenção				■	■													
Digitação				■	■	■	■	■	■	■	■							
Qualificação do projeto de pesquisa											■							
Análise dos dados											■	■	■					
Redação dos artigos													■	■	■	■	■	
Defesa da tese																		■

13.Referências

ABE, T.; KEARNS, C.F.; SATO, Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. **Journal of Applied Physiology**, v.100, n.5, p.1460-6, May. 2006.

ABEGUNDE, D.O.; MATHERS, C.D.; ADAM, T.; ORTEGON, M.; STRONG, K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 370, p1929-38, 2007.

ABRAHAM, S.; VENU, A.; RAMACHANDRAN, A.; CHANDRAN, P.M.; RAMAN, S. Assessment of quality of life in patients on hemodialysis and the impact of counseling. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation**, v.23, n.5, p:953-7, 2012.

AFSAR, B. The relationship of serum cortisol levels with depression, cognitive function and sleep disorders in chronic kidney disease and hemodialysis patients. **The Psychiatric Quarterly**, v. 85, n. 4, p. 479–486, dez. 2014.

AHASAN, M.M.; HARDY, R.; JONES, C.; KAUR, K.; NANUS, D.; et al. Inflammatory regulation of glucocorticoid metabolism in mesenchymal stromal cells. **Arthritis & Rheumatology**, v.64, n.7, p:2404-2413, 2012.

AJIRO, J.; ALCHI, B.; NARITA, I.; OMORI, K.; KONDO, D.; et al. Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.2, n.4, p:653-660, 2007.

ALMEIDA, F.A.A.; MACHADO, F.C.; MOURA, J.J.A.; GUIMARÃES, A. Mortalidade global e cardiovascular e fatores de risco de hemodiálise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.2, p. 201-206, 2010.

AMMIRATI, A.L.; CANZIANI, M.E.F. Fatores de risco para doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.31, p:43-8, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes (ABTO); 2019.** Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acessado em 23 Mar. 2020.

ATS - AMERICAN THORACIC SOCYET. ATS Statement: Guidelines For The Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.166, n.1, p.111-7, jul. 2002.

BAKER, L.D.; FRANK, L.L.; FOSTER-SCHUBERT, K.; GREEN, P.S.; WILKINSON, C.W.; MCTIERNAN, A.; et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. **Archives of neurology**, v.67, n.1, p.71-9, 2010.

BARBOSA, L.; JÚNIOR, M.; BASTOS, K. Preditores de qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.29, p:222-9, 2007.

BAUER, M.E. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. **Stress**, v. 8, n.1, p.69-83, Mar, 2005.

BAUMANN, A.P.; IBEBUNJO, C.; GRASSER, W.A.; PARALKAR, V.M. Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v.3, p. 8-16, 2003.

BERTOLDI, A.D.; KANAVOS, P.; FRANÇA, G.V.A.; CARRARO, A.; TEJADA, C.A.; HALLAL, P.C., et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. **Global Health**, v.9, p.62. 2013.

BESSA, B.; DE OLIVEIRA, L.V.; MORAES, C.; BARBOZA, J.; FOUQUE, D.; MAFRA, D. Resistance training in hemodialysis patients: a review. **Rehabilitation Nursing**, v.40, p.111–126, 2015.

BOHM, C.J.; HO, J.; DUHAMEL, T.A. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we “move” forward? **Journal of Nephrology**, v.23, p:235-43,2010.

BRITO, K.Q.D.; MENEZES, T.N.; OLINDA, R.A. Incapacidade funcional: condições de saúde e prática de atividade física em idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v.69, p.773-80, 2016

BRUERA, E.; SWEENEY, C. Cachexia and asthenia in cancer patients. **The Lancet Oncology**, v.1, p.138-47, Nov. 2000.

BURKE, E.R.; PRUITT, A.L. **Body positioning for cycling**. 2ª ed. Champaign: Human Kinetics, p. 92, 2003.

CAMERON, A.; ROUBOS, I.; EWEN, M; MANTEL-TEEUWISSE, A.K.; LEUFK, H.G.M.; LAING, R.O. Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v.89, n.6, p.412-21, 2011.

CAPUCI, H.H. *Efeitos nutricionais e imunológicos de um programa de exercício aeróbio intradialítico em portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado*. 2017. 48f. Dissertação (Programa de pósgraduação em Educação Física) - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Minas Gerais.

CARDOSO, R.K.; ARAUJO, A.M.; DEL VELCHIO, F.B.; BOHLKE, M.; BARCELLOS, F.C.; et al. Effects of continuous moderate exercise with partial blood flow restriction during hemodialysis: a protocol for a randomized clinical trial. **MethodsX**, v. 6, p: 190–198, 2019.

CARDOSO, R.K.; ARAUJO, A.M.; FREITAS, M.P.; ROMBALDI, A.J. Effect of training with partial blood flow restriction in older adults: a systematic review. **Revista Brasileira de Cineantropometria Humana**, v.2, p:2019-282018.

CARMO, W.B.; ALMEIDA, S.C.; REZENDE, F.C.M.; OLIVEIRA, V.K.; HENRIQUES, D.M.N.; ANDRADE, L.C., et al. Hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.25, p.1-9, 2003.

CARRERO, J.J.; CHMIELEWSKI, M.; AXELSSON, J.; SNAEDA, S.; HEIMBÜRGER, O.; et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. **Clinical Nutrition**, v. 27, p:557-64, 2008.

CASTRO, A.P.A.; BARBOSA, S.R.; MANSUR, H.N.; EZEQUIEL, D.G.A.; COSTA, M.B.; PAULA, R.B. Intradialytic resistance training: an effective and easy-to-execute strategy. **Brazilian Journal of Nephrology**, v.41, n.2, p.215-223, Nov. 2018.

CENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de diálise SBN 2019**. Disponível em: <http://arquivos.sbn.org.br>. Acessado em 21 Mar. 2020.

CHEEMA, B.S.B.; SINGH, M.A.F. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. **American Journal of Nephrology**, v.25 p. 352-64, 2005.

CHIGIRA, Y. et al. Effects of exercise therapy during dialysis for elderly patients undergoing maintenance dialysis. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 29, n. 1, p. 20–23, 2017.

COOK, S.B.; CLARK, B.C.; PLOUTZ-SNYDER, L.L. Effects of exercise load and blood-flow restriction on skeletal muscle function. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.39, n.10, p.1708-13, Oct. 2007.

COPELAND, J. L.; HEGGIE, L. IGF-I and IGFBP-3 during continuous and interval exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, p. 182-187, 2008.

CUNHA, M. S.; ANDRADE, V.; GUEDES, C. A. V.; MENEGHETTI, C. H. Z.; AGUIAR, A. P.; CARDOSO, A. L. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, n. 2, p. 155-160, 2009.

CURY, J.L.; BRUNETTO, A.F.; AYDOS, R.D. Efeitos negativos da insuficiência renal crônica sobre a função pulmonar e a capacidade funcional. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.14, p:91-8, 2010.

DE PALO, E. F.; ANTONELLI, G.; GATTI, R.; CHIAPPI, S.; SPINELLA, P.; CAPPELLIN, E. Effects of two different types of exercise on GH/IGF axis in athletes. Is the free/ total IGF-I ratio a new investigative approach? **Clinica Chimica Acta**, v. 387, p. 71-74, 2008.

DELIGIANNIS, A. Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.61, p:46-50, 2004.

DIAS, E.C.; ORCY, R.; ANTUNES, M.F.; KOHN, C.; ROMBALDI, A.J.; OSES, J.P.; et al. Intradialytic exercise with blood flow restriction: Something to add to hemodialysis adequacy? Findings from a crossover study. **Hemodialysis International**, 2019. DOI: 10.1111/ (ISSN)1542-4758. No prelo.

DIMEO, F.; KNAUF, W.; GEILHAUPT, D.; BONING, D.; et al. Endurance exercise and the production of growth hormone and haematopoietic factors in patients with anaemia. **British Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 6, p: 1–3, 2004.

DRECHSLER, C.; RITZ, E.; TOMASCHITZ, A.; PILZ, S.; SCHONFELD, S.; BLOUIN, K.; et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. **European Heart Journal**, v. 34, n. 8, p. 578–587, Fev. 2013.

DUMITH, S.C.; MACIEL, F.V.; BORCHARDT, J.L.; ALAM, V.S.; SILVEIRA, F.C.; PAULITSCH, R.G. Health predictors and conditions associated to moderate and vigorous physical activity among adults and elderly from Southern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.22, Mar. 2019.

DUARTE, P.S.D.; MIYAZAKI, M.C.; CICONELLI, R.M.; SESSO, R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.49, n.4, p.375-81, 2003

DUCLOS, M. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. **Journal of Applied Physiology**, v.94, p.869 -75, 2003.

DUCLOS, M.; GUINOT, M.; LE BOUC, Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.32, p.895-903, 2007.

EKELUND, U.; TRAP, J.; STEENE-JOHANNESSEN, J.; T, J.; STEENE-JOHANNESSEN, J.; HANSEN, B.H.; JEFFERIS, B.; et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. **BMJ** v. 366, n.4570, 2019.

FAHAL, I.H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, p. 1655-65, 2014.

FAHS, C.A.; LOENNEKE, J.P.; ROSSOW, L.M.; THIEBAUD, R.S.; BEMBEN, M.G. Methodological considerations for blood flow restricted resistance exercise. **Journal of Trainology**, v.1, p.14 - 22, 2012.

FIGUEROA, A.; VICIL, F. Post-exercise aortic hemodynamic responses to low-intensity resistance exercise with and without vascular occlusion. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.21, n.3, p.431-6, Jun. 2011

FOLEY, R. N.; WANG, C.; ISHANI, A.; COLLINS, A. J.; MURRAY, A. M. Kidney Function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. **American Journal of Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 279-286, 2007.

FORBES, D.; JACKMAN, M.; BISHOP, A.; THOMAS, M.; KAMBADUR, R.; SHARMA, M. Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. **Journal of Cellular Physiology**, v.206, p.264 – 272, 2006.

FRANÇA, S.C.; NETO, T.L.B.; AGRESTA, M.C.; LOTUFO, R.F.M.; KATER, C.E. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, p. 1082-1087, 2006.

FRY, C.S.; GLYNN, E.L.; DRUMMOND, M.J.; TIMMERMAN, K.L.; FUJITA, S.; ABE T.; et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. **Journal of Applied Physiology**, v.108, n.5, p.1199- 209, May, 2010.

FUJII, H.; NAKAI, K.; FUKAGAWA, M. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Therapeutic apheresis and dialysis**, v.15, n.2, p:125-8, 2011.

FUJITA, S.; ABE, T.; DRUMMOND, M.J.; CADENAS, J.G.; DREYER, H.C.; SATO, Y.; et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. **Journal of Applied Physiology**, v.103, n.3, p.903-10, 2007.

FUKUSHIMA, R.L.M.; MICALI, P.N.; DO CARMO, E.G.; ORLANDI, F.S.; COSTA J.L.R. Cognitive abilities and physical activity in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. **Dementia and Neuropsychologia**, v.13, n.3, p.329-334, Jul. 2019.

FURTH, S.L.; ABRAHAM, A.G.; JERRY-FLUKER, J.; SCHWARTZ, G.J.; BENFIELD, M.; et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, p:2132–2140, 2011.

GIANNAKI, C.D.; STEFANIDIS, I.; KARATZAFERI, C.; LIAKOS, N.; ROKA, V.; NTEENTE, I.; et al. The Effect of Prolonged Intradialytic Exercise in Hemodialysis Efficiency Indices. **Asaio Journal**, v.57, n.3, p.213-8, May-Jun, 2011.

GIANNOULIS, M.G.; PETER, H.S.; MARGOT, U.; LOUISE, B.; CLAIRE, P.; et al. The Effects of Growth Hormone And/or Testosterone in Healthy Elderly Men: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.91, n.2, p: 477–84, 2006.

GIBNEY, J.; HEALY, M. L.; SÖNKSEN, P. H. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. **Endocrine Reviews**, v. 28, n. 6, p. 603-624, 2007

GILSON, H.; SCHAKMAN, O.; KALISTA, S.; LAUSE, P.; TSUCHIDA, K.; THISSEN, J.P. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 297, p. 157-64, 2009.

GODOY, M. I. Consenso nacional de reabilitação cardiovascular (fase crônica). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.69, n.4, out. 1997.

GOULD, D.W.; LAHART, I.; CARMICHAEL, A.R.; KOUTEDAKIS, Y.; METSIOS, G.S. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, p.11-24, 2013.

GRACIA-IGUACEL, C.; GONZÁLES- PARRA, E.; EGIDO, J.; LINDHOLM, B.; MAHILLO, I.; CARRERO, J.J.; et al. Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients. **Clinical Nephrology**, v. 82, n. 4, p. 247–256, Out. 2014

GRANDYS, M.; et al. The importance of the training-induced decrease in basal cortisol concentration in the improvement in muscular performance in humans. **Physiological Research**, Physiol. Res.v. 65, p.109-120, 2016.

GRASSELLI, C.S.M.; CHAVES, E.C.L.; SIMÃO, T.P.; BOTELHO, P.B.; SILVA R.R. Assessment of quality of life in patients undergoing hemodialysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.10, n.6, p:503-7, 2012.

GUALANO, B.; UGRINOWITSCH, C.; NEVES, M.JR.; LIMA, F.R.; PINTO, A.L.S.; LAURENTINO, G.; et al. Vascular occlusion training for inclusion body myositis: a novel therapeutic approach. **Journal of Visualized Experiments**, v. 5, p. 40, 2010.

GUERRA-GUERRERO, V.; SANHUEZA-ALVARADO, O.; CÁCERESESPINA, M. Quality of life in people with chronic hemodialysis: association with sociodemographic, medical-clinical and laboratory variables. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.20, n.5, p:838-46, 2016.

GUPTA, J.; MITRA, N.; KANETSKY, P.A.; DEVANEY, J.; WING, M.R.; et al. Association between albumin- uria, kidney function, and inflammatory biomarker

profile in CKD in CRIC. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.7, n.12, p:1938-1946, 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. 11. th ed. Philadelphia: Elsevier/ Saunders, 2006.

HALL, J.E.; KUO, J.J.; SILVA, A.A.; PAULA, R.B.; LIU, J.; TALLAM, L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**, v. 12, p. 195-200, 2003.

HARDY, R.; RABBITT, E.H.; FILER, A.; EMERY, P.; HEWISON, M.; et al. Local and systemic gluco- corticoid metabolism in inflammatory arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.67, n.9, p:1204-1210, 2008.

HAUPT, T.H.; RASMUSSEN, L.J.H.; KALLEMOSE, T.; LADELUND, S.; ANDERSEN, O.; PISINGER, C.; et al. Healthy lifestyles reduce suPAR and mortality in a Danish general population study. **Immune system and aging**, v.16, n.1, Jan. 2019.

HEADLEY, S.; GERMAIN, M.; MAILLOUX, P.; MULHERN, J.; ASHWORTH, B.; BURRIS, J.; et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with endstage renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v.40, p.355-64, 2002.

HEANEY, J.L.; PHILLIPS, A.C.; CARROLL, D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. **Psychoneuroendocrinology**, v.37, n.3, p.341-9, 2012

HEYWARD, V.H. **Avaliação física e prescrição de exercícios, técnicas avançadas**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, p.546, 2012.

HIGA, K.; KOST, M. T.; SOARES, D. M.; MORAIS, M. C.; P, B.R.G. Quality of life of patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment. **Acta Paul. Enferm**, v.21, p:203-206. 2008.

HILL, J.J.; DAVIES, M.V.; PEARSON, A.A.; WANG, J.H.; HEWICK, R.M.; WOLFAM, N.M.; et al. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene

are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n.43, p.40735-41, 2002.

HITTEL, D.S.; AXELSON, M.; SARNA, N.; SHEARER, J, HUFFMAN, K.M.; KRAUS, W.E. Myostatin Decreases with Aerobic Exercise and Associates with Insulin Resistance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.42, n.11, p. 2023 – 9, Nov. 2010.

HOWDEN, E.J.; FASSETT, R.G.; ISBEL, N.M.; COOMBES, J.S. Exercise training in chronic kidney disease patients. **Sports Medicine**. v.42, n.6, p.473-88, Jun. 2012.

HUPIN, D.; RAFFIN, J.; BARTH, N.; BERGER, M.; GARET, M.; STAMPONE, K.; et al. Even a Previous Light-Active Physical Activity at Work Still Reduces Late Myocardial Infarction and Stroke in Retired Adults Aged>65 Years by 32%: The PROOF Cohort Study. **Frontiers in Public Health**, v. 7, n.51, Mar. 2019.

IBGE. **Censo de 2010**. 2014. Disponível em: <http://goo.gl/tlKWOC>. Acesso em: 18 nov. 2018.

IVES, S.J.; NORTON, C., MINICUCCI, O.; ROBINSON, J.; O'BRIEN, G.; ESCUDERO, D.; et al. Multi-modal exercise training and protein-pacing enhances physical performance adaptations independent of growth hormone and BDNF but may be dependent on IGF-1 in exercise-trained men. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 32, p. 60-70, 2017.

ITO, S.; YOSHIDA, M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **Toxins**, v.6, n.2, p:665-78, 2104.

IRVING, B.A.; WELTMAN, J.Y.; JAMES, T.P.; et al. Effects of Exercise Training Intensity on Nocturnal Growth Hormone Secretion in Obese Adults with the Metabolic Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n.6, p.1979–86, 2009. Doi :10.1210/jc.2008-2256.

JESPERSEN, J.; KJAER, M.; SCHJERLING P. The possible role of myostatin in skeletal muscle atrophy and cachexia. **The Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.16, n.2, p.74-82, 2006.

JESUS, N.M., DE SOUZA, G.F.; RODRIGUES, C.M.; NETO, O.P.P., RODRIGUES, D.D.M.; CUNHA, C.M. Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, Jev.41, n.3, p.364-374, 2019.

JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B.; et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, p. 260-72, 2013.

JOHANSEN, K. L.; CHERTOW, G. M.; SILVA, M.; CAREY, S.; PAINTER, P. Determinants of physical performance in ambulatory patients on hemodialysis. **Kidney International**, v. 60, n.4, p. 1586-1591, 2001.

JOHANSEN, K.L.; CHERTOW, G.M.; NG, A.V.; MULLIGAN, K.; CAREY, S.; et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. **Kidney International**, v.57, p:2564-2570, 2000.

JÜRIMÄE, J.; JÜRIMÄE, T.; PURGE, P. Plasma testosterone and cortisol responses to prolonged sculling in male competitive rowers. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.19, p.11, p.893- 898, 2011.

KAIZU, Y.; OHKAWA, S.; ODAMAKI, M.; IKEGAYA, N.; HIBI, I.; MIYAJI, K.; et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 2, p. 295–302, 2003.

KAPLAN, W.; SUNEHAG, A.L.; DAO, H. Short-term effects of recombinant human growth hormone and feeding on gluconeogenesis in humans. **Metabolism**, v.57, p: 725–732, 2008.

KARABULUT, M.; ABE, T.; SATO, Y, BEMBEN, M.G. Overview of neuromuscular adaptations of skeletal muscle to KAATSU training. **International Journal of KAATSU Training Research**, v.3, n.1, p:1–9, 2007.

KARATAY, S.; YILDERIM, K.; MELIKOGLU, M.A.; AKCAY, F.; SENEL, K. Effects of dynamic exercise on circulating IGF-1 and IGFBP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis. **Clinical Rheumatology**. v. 26, p. 1635-1639, 2007.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39(Suppl 2): S1-246. 2002.

KOH, K.P.; FASSETT, R.G.; SHARMAN, J.E.; COOMBES, J.S.; WILLIAMS, A.D. Intradialytic versus home-based exercise training in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. **BMC Nephrology**, v.10, p.1-6, 2009.

KOUIDI, E.J.; GREKAS, D.M.; DELIGIANNIS, A.P. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v.54, p:511-21, 2009.

KOUIDI, E.; GREKAS, D.; DELIGIANNIS, A.; TOURKANTONIS, A. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.61, p:31-8, 2004.

KOUFAKI, P.; NAISH, P.F.; MERCER, T.H. Assessing the efficacy of exercise training in patients with chronic disease. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 34, p.1234-41, 2002.

KRAEMER, W. J.; MAZZETTI S. A. Hormonal mechanisms related to the expression of muscular strength and power. In KOMI PV editor. **Strength and power in sport**. 2 ed. Oxford: Blackwell Science, 2003.

LANGE, K. H. W. Fat metabolism in exercise - with special reference to training and growth hormone administration. **The Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.14, p.74-99, 2004.

LAURENTINO, G; UGRINOWITSCH, C; AIHARA, A.Y.; FERNANDES, A.R.; PARCELL, A.C.; RICARD, M.; et al. Effects of strength training and vascular occlusion. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n.8, p.664–7, 2008.

LAURENTINO, G.C, UGRINOWITSCH, C.; ROSCHEL, H.; AOKI, MS.; SOARES, A.G.; NEVES, M, J.R.; et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, p.406–412, 2012.

LEE, S.J.; MCPHERRON, A.C. Regulation of myostatin activity and muscle growth. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v.98, n.16, p.9306-11, 2001.

LEKAWANVIJIT, S.; KOMPA, A.R.; WANG, B.H.; KELLY, D.J.; KRUM, H. Cardiorenal syndrome: the emerging role of protein-bound uremic toxins. **Circulation Research**, v.111, n.11, p:1470-83, 2012.

LIBARDI, C.A.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T.; CAVAGLIERI, C.R.; TRICOLI, V.; ROSCHEL, H.; VECHIN, F.C. Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. **International Journal of Sports Medicine**, v.36, n.5, p:395-9, 2015.

LIMA, A.R.R.; MARTINEZ, P.F.; OKOSHI, K.; GUIZONI, D.M.; ZORNOFF, L.A.M.; et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.91, n.1, p.54–62, 2010.

LIU, H.A.U.; DENA, M.B.; INGRAM, O.; SMITA, N.; BRIAN, R.; ALAN, M.G.; et al. "Systematic Review: The Safety and Efficacy of Growth Hormone in the Healthy Elderly". **Annals of Internal Medicine**, v.146, n.2, v.04–15, 2007.

LOENNEKE, J.P.; KIM, D.; FAHS, C.A.; THIEBAUD, R.S.; ABE, T.; LARSON, R.D.; et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow

restriction on torque and muscle activation. **Muscle & Nerve**. v.51, n.5, p.713-1, May. 2015.

LOENNEKE, J.P. ; WILSON, J.M. ; WILSON, G.J. ; FUJOL, T.J. ; BEMDEN, M.G. Potential safety issues with blood flow restriction training. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.21, n.4, p.510-8, Aug. 2011.

LOENNEKE, J.P.; WILSON, G.J.; WILSON, J.M. A mechanistic approach to blood flow occlusion. **International Journal of Sports Medicine**, v.31, n.1, p.1-4, 2010.

LIYANAGE, T.; NINOMIYA, T.; JHA, V.; NEAL, B.; PATRICE, H.M.; OKPECHI, I.; et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **Lancet**. V.16; n.385, p.1975–82, May. 2015.

MADEIRO, A.C; MACHADO, P.D; BONFIM, I.M; BRAQUEAIS, A.R; LIMA, F.E. Adherence of chronic renal insufficiency patients to hemodialysis. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.23, n.4, p.546-51, 2010.

MAFRA, D.; LOBO, J.C.; BARROS, A.F.; KOPPE, L.; VAZIRI, N.D, et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Future Microbiology**, v.9, n.3, p:399-410, 2014.

MAHESH, S.; KASKEL, F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 23, p. 41-8. 2008.

MALTA, D.C. Chronic non-communicable diseases, a major challenge facing contemporary society. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.16, n.19, p.4-4, Jan. 2014.

MANINI, T.M; CLARK, B.C. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.37, n.2, p.78-85, 2009.

MANINI, T.M.; JOSHUA, F. Y.; THOMAS, W. B.; BRIAN, C.C.; CHRISTINE, F. C.; ET AL. Growth Hormone Responses to Acute Resistance Exercise with Vascular Restriction in Young and Old Men. **Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society**, v.22, n.5, p: 167–72, 2012.

MARINHO, F.; PASSOS, V.M.A.; FRANÇA, E.B. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25, n.4, p.713-724, 2016.

MARTINELLI, C.E., JR.; CUSTODIO, R.J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.E. Physiology of the GH-IGF axis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.52, p.717-725, 2008.

MARTINS, M.R.I.; CESARINO, C.B. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.13, p:670-6, 2005.

MATOS, J.P.S.; LUGON, J.R. Time to ascertain the extent of chronic kidney disease in Brazil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v.36, n.3, p.267-268, 2014.

MCARDLE, W.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fundamentos de fisiologia do exercício**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 692, 2008. .

MCLEOD, J.C.; STOKES, T.; PHILLIPS, S.M. Resistance exercise training as a primary countermeasure to age-related chronic disease. **Frontiers in Physiology**, v.10, n.645, 2019.

MIYAMOTO, T.; CARRERO, J.J.; QURESHI, A.R.; ANDERSTAM, B.; HEIMBÜRGER, O.; BÁRÁNY, P.; et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, n.6, p.1001-8, 2011.

MORADI, H.; SICA, D.A.; KALANTAR-ZADEH, K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v.38, n.2, p:136-48, 2013.

NAJAS, C.S.; PISSULIN, F.D.M.; PACAGNELLI, F.L.; BETONICO, G.N.; ALMEIDA, I.C.; NEDER, J.A. Segurança e eficácia no treinamento físico na insuficiência renal crônica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.15, n.5, p.384-88. 2009.

NAKAJIMA, T.; KURANO, M.; IIDA, H.; TAKANO, H.; OONUMA, H.; MORITA, T.; et al. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. **International Journal of KAATSU Training Research**, v.2, n. 1, p. 5-13, 2006.

NAKATANI, M., TAKEHARA, Y.; SUGINO, H.; MATSUMOTO, M.; HASHIMOTO, O.; HASEGAWA, Y.; et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. **The FASEB Journal**, v.22, n.2, p.477-87, 2008.

NES, B.M.; JANSZKY, I.; WISLØFF, U.; STØYLEN, A.; KARLSEN, T. Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.23, n.6, p.697-704, Dec. 2013.

O'HARE, A.M.; TAWNEY, K.; BACCHETTI, P.; JOHANSEN, K.L. Decreased training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. **American Journal of Kidney Diseases**, v.39, p:257-265. 2002.

OLIVEIRA, J.C.; SIVIERO-MIACHON, A.A.; SPINOLA-CASTRO, A.M.; BELANGERO, V.M.S.; GUERRA-JUNIOR, G. Baixa estatura na doença renal crônica: fisiopatologia e tratamento com hormônio de crescimento. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 52, n. 5, p. 783-791, 2008.

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. **Clinical Rehabilitation**, v.23, p:53-63, 2009.

OZAKI, H.; SAKAMAKI, M.; YASUDA, T.; FUJITA, S.; OGASAWARA, R.; SUGAYA, M.; et al. Increases in thigh muscle volume and strength by walking training with leg blood flow reduction in older participants. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 66^a, n.3, p.257-63, 2011.

PAINTER, P.; CARLSON, L.; CAREY, S.; PAUL, S.M.; MYLL, J. Physical functioning and healthrelated quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 35, p.482-92, 2000.

PARK, S.Y., KWAK, Y.S. ; HARVESON, A. ; WEAVID, J.C. ; SEO, K.E. Low Intensity Resistance Exercise Training with Blood Flow Restriction: Insight into Cardiovascular Function, and Skeletal Muscle Hypertrophy in Humans. **The Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, v.19, n.3, p.191-6, May. 2015.

PARSONS, T.L.; TOFFELMIRE, E.B.; KING-VANVLACK, C.E. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. **Clinical Nephrology**, n. 61, n.4, p.261-74, Apr, 2004.

POPE, Z.K.; WILLARDSON, J.M.; SCHOENFELD, B.J. Exercise and blood flow restriction. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 27, n. 10, 2013.

QUADRILATERO, J.; ALWAY, S.E.; DUPONT-VERSTEEGDEN, E.E. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potencial mechanisms for protection. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, n.36, p.608-17, 2011.

RABKIN, R. Growth Factor Insensitivity in renal failure. **Renal Failur**, n.23, p.291-300, 2001.

RABKIN, R.; SUN, D.F.; CHEN, Y.; TAN, J.; SHAEFER, F. Growth hormone resistance in uremia: a role of impaired JAK/STAT signaling. **Pediatric Nephrology**, v. 20, p. 313-8. 2005.

RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

ROCHA, R.; NUNES, E.; VENERA, G. Selective loads periodization attenuates biochemical disturbances and enhances performance in female futsal players during competitive season. **Motriz**, v.21, n.2, p.158-167, 2016.

ROLLAND, Y.; CZERWINSKI, S.; KAN, G.A.V.; MORLEY, J.E.; CESARI, M.; ONDER, G.; et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis,

consequences and future perspectives. **The Journal of Nutrition & Health Aging**, v.12, n.7, p.433-450, 2008.

ROMÃO JÚNIOR, J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, n. 3, 2004.

ROSA, S.Z.; LIPPERT, M.A.; MARSON, R.A.; FORTES, M.S.SR.; RODRIGUES, L.C.; FERNANDES, J. physical performance, body composition and metabolic syndrome in military personnel from the brazilian army. *Revista brasileira de Medicina do Esporte*, v.24, n.6, 2018.

ROSENFELD, R.G.; COHEN, P. Disorders of growth hormone/insulinlike growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editores. **Pediatric endocrinology**. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; p. 211-88, 2002.

RUBIN, M. R.; KRAEMER, W.J, MARESH, C.M.; VOLEK, J.S.; RATAMESS, N.A.; VANHEEST, J.L.; et al. High-affinity growth hormone binding protein and acute heavy resistance exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 37, p. 394-403, 2005.

SATO, YOSHIAKI. The history and future of KAATSU training. **International Journal of KAATSU Training Research**, v.1, n. 1, p. 1-5, 2005.

SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; AZEVEDO E SILVA, G.; MENEZES, A.M.; MONTEIRO, C.A.; BARRETO, S.M.; et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v.377, n.9781, p.1949-61, 2011.

SHAH, S.N.; ABRAMOWITZ, M.; HOSTETTER, T.H.; MELAMED, M.L. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a Cohort Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, p:270-7, 2009.

THOMÉ, F.S.; SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; LUGON, J.R.; MARTINS, C.T. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. **Brazilian Journal of Nephrology**, v.2, p.208-214, 2019.

TURKMEN, K.; YAZICI, R.; SOLAK, Y.; GUNEY, I.; ALTINTEPE L.; et al. Health-related quality of life, sleep quality and depression in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, v.16, n.2, p:198-206, 2012.

SCHARDONG T, LUKRAFKA J, GARCIA V. Avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.30, p:40-7, 2008.

SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; THOMÉ, F.S.; LUGON, J.R.; MARTINS, C.T. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.39, n. 3, p.261-6, 2017.

SIETSEMA, K. E.; HIATT, W. R.; ESLER, A.; ADLER, S.; AMATO, A.; BRASS, E. P. Clinical and Demographic Predictors of Exercise Capacity in End-Stage Renal Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 1, p. 76-85, 2002.

SIMÃO, R. **Fundamentos Fisiológicos para o Treinamento de Força e Potência**; São Paulo: Editora Phorte, 2003.

SMART, N.; STEELE, M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, v.16, p.626-32, 2011.

SMELTZER, C.S.; BARE, B.G.; HINKLE, J.L.; CHEEVER, K.H. BRUNNER. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SOULAGE, C.O.; KOPPE, L.; FOUQUE, D. Protein-bound uremic toxins... new targets to prevent insulin resistance and dysmetabolism in patients with chronic kidney disease. **Journal of Renal Nutrition**, v.23, n.6, p:464-6, 2013

SOUZA, V.A.; OLIVEIRA, D.; MANSUR, H.N.; FERNANDES, M.N.; BASTOS, M.G. Sarcopenia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, p. 98-105, 2015.

STEGK, J.P.; EBERT, B.; MARTIN, H.J.; MASER, E. Expression profiles of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases type 1 and type 2 in inflam-

matory bowel diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.301, n.1-2, p:104-108, 2009.

SUZUKI, H.; ASAKAWA, A.; AMITANI, H.; NAKAMURA, N.; INUI, A. Cancer cachexia-pathophysiology and management. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, p. 574-94, 2013.

TEIXEIRA, F.I.; LOPES, M.L.H.; SILVA, G.A.; SANTOS, R.F. Sobrevida de pacientes em hemodiálise em um hospital universitário. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.37, n.1 p:64-71, 2015.

THOMÉ, F.S.; SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; LUGON, J.R.; MARTINS, C.T. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.41, n.2, Mar. 2019.

TOUSSAINT, N.D.; POLKINGHORNE, K.R.; KERR, P.G. Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, v.12, p.254-63, 2008.

TRAPPE, S.; GODARD, M.; GALLAGHER, P.; CARROL, C.; ROWDEN, G.; PORTER, D. Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. **Journal of Applied Physiology**, v. 281, n. 2, p. C398-406, Aug, 2001.

TWISK, J.W. Longitudinal data analysis. A comparison between generalized estimating equations and random coefficient analysis. **European Journal of Epidemiology**, v.19, n.8, p.769-76, 2004.

STORER, T.W.; CASABURI, R.; SAWELSON, S.; KOPPLE, J.D. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, p. 1429-37, 2005.

SULIMAN M.E., STENVINKEL P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 19, n.3, p. 329-45, 2008.

TAKARADA, Y.; TAKAZAWA, H.; SATO, Y.; TAKEBAYASHI, S. T.; TANAKA, Y.; ISHII, N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. **Journal of Applied Physiology**. Bet, v. 88, p. 2097–2106, 2000.

VIJAYAKUMAR, A.; NOVOSYADLYY, R.; WU, Y.; YAKAR, S.; LEROITH, D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Growth Hormone & IGF Research**, n.20, p.1-7, 2010.

VILSTEREN, M.C.B.A.; GREEF, M.H.G.; HUISMAN, R.M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counseling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.20, p.41-6, 2005.

XAVIER, S.S.M.; GERMANO, R.M.; SILVA, I.P.; LUCENA, S.K.P.; MARTINS, J.M.; COSTA, I.K.F. In the current of life: the discovery of chronic kidney disease. **Interface (Botucatu)**, v. 22, n.66, p.841-51, 2018.

WIDEMAN L, WELTMAN JY, HARTMAN ML, et al. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. **Sports Medicine**, v.32, p:987–1004, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical activity: direct and indirect health benefits**. Disponível em: Acesso em: 11 set. 2019.

WORKENEH, B.T.; MITCH, W.E. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, p.1128-1132, 2010.

YASUDA, T.; BRECHUE, W.F.; FUJITA, T.; SHIRAKAWA, J.; SATO, Y.; ABE, T.; et al. Muscle activation during low intensity muscle contraction with restricted blood flow. **Sports Science and medicine**, v. 27, p. 479-489, 2009

YASUDA, T.; FUKUMURA, K.; UCHIDA, Y.; KOSH, H.; LIDA, H.; MASAMUNE, K.; et al. Effects of low-load, elastic band resistance training combined with blood

flow restriction on muscle size and arterial stiffness in older adults. **The Journals of Gerontology**, v.70, n.8, p.950-8, Aug. 2015.

YASUDA, T.; ABE, T.; BRECHUE, W.F.; IIDA, H.; TAKANO, H.; MEGURO, K.; et al. Venous blood gas and metabolite response to low-intensity muscle contractions with external limb compression. **Metabolism**, v.59, n.10, p.1510, 2010.

YOUNG, H.; MARCH, D.; GRAHAM-BROWN, M.; JONES, A.; CURTIS, F.; GRANTHAN, C.; et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.33, n.8, p.1436-45, 2018.

ZHAO, C.; MA, H.; YANG, L.; XIAO, Y. Long-term bicycle riding ameliorates the depression of the patients undergoing hemodialysis by affecting the levels of interleukin-6 and interleukin-18. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 13, p. 91–100, 2017.

14. ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITOS DO EXERCÍCIO INTRADIALÍTICO COM RESTRIÇÃO PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO NA MODULAÇÃO HORMONAL EM DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

QUESTIONÁRIO

Nº do questionário _____ Telefone de contato: _____	NQUES__
1. Data: ___/___/___	DATA__/__/__
2. Tempo de hemodiálise: _____	TEMHD _____
3. Data de Nascimento: ___/___/___	DNASC_/__/__
4. Renda Familiar (em reais): _____	RENFAM__
5. Estado Civil: (0) Casada ou vive com companheiro (1) Solteira (2) Separada (3) Viúva (9) IGN	ESTCI__
6. Cor da pele: (0) Branca (1) Negra (2) Outro (9) IGN	COR__
7. Escolaridade: (0) Ensino fundamental incompleto (1) Ensino fundamental completo (2) Ensino médio incompleto (3) Ensino médio completo (4) Ensino superior incompleto	ESC__

<p>15. Você ingere bebida alcoólica atualmente?</p> <p>(0) Não (1) Sim (PULE PARA A QUESTÃO 17)</p> <p>(8) NSA (9) IGN</p>	<p>BEBO_____</p>
<p>16. Se você não bebe atualmente, há quanto tempo parou de beber?</p> <p>_____ anos _____ meses (PULE PARA QUESTÃO 19)</p> <p>(888) NSA (999) IGN</p>	<p>PAROUTEM_____</p>
<p>17. Se bebe atualmente:</p> <p>(0) bebe diariamente (uma dose)</p> <p>(1) bebe diariamente (mais de uma dose)</p> <p>(2) bebe esporadicamente</p> <p>(8) NSA (9) IGN</p>	<p>BEBEATU_____</p>
<p>18. Nos últimos 30 dias, qual o máximo de doses que você bebeu em uma mesma ocasião?</p> <p>_____ doses</p> <p>(888) NSA (999) IGN</p>	<p>MAXDOS_____</p>
<p>QUALIDADE DE VIDA</p> <p>PARA RESPONDER AS QUESTÕES A SEGUIR, VOCÊ DEVE CONSIDERAR AS DUAS ÚLTIMAS SEMANAS.</p>	
<p>19. Em geral, você diria que sua saúde é:</p> <p>(1) Excelente (2) Muito boa (3) Boa (4) Regular (5) Ruim</p> <p>20. Comparada há um ano atrás, como você avaliaria sua saúde em geral <u>agora</u>?</p> <p>(1) Muito melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>(2) Um pouco melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>(3) Aproximadamente igual há um ano atrás</p> <p>(4) Um pouco pior agora do que há um ano atrás</p> <p>(5) Muito pior agora do que há um ano atrás</p>	<p>SAU_____</p> <p>SAHJ_____</p>
<p>21. Os itens seguintes são sobre atividades que você pode realizar durante um dia normal. <u>Seu estado de saúde atual o dificulta a realizar estas atividades? Se sim, quanto?</u></p> <p>a) <u>Atividades que requerem muito esforço</u>, como corrida, levantar objetos pesados, participar de esportes que requerem muito esforço?</p>	<p>ATINT_____</p>

<p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	
<p>b) <u>Atividades moderadas</u>, tais como mover uma mesa, varrer o chão, jogar boliche, ou caminhar mais de uma hora?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>ATMOD____</p>
<p>c) Levantar ou carregar compras de supermercado?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>COMP____</p>
<p>d) Subir <u>vários</u> lances de escada?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>VARESC____</p>
<p>e) Subir <u>um</u> lance de escada?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>UMESC____</p>
<p>f) <u>Inclinar-se, ajoelhar-se, ou curvar-se?</u></p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>INC____</p>
<p>g) Caminhar <u>mais do que um quilômetro?</u></p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p>	<p>CAMKM____</p>

<p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>CAMQUA____</p>
<p>h) Caminhar <u>vários quarteirões</u>?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>UMQUA____</p>
<p>i) Caminhar <u>um quarteirão</u>?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	<p>BANHO____</p>
<p>j) Tomar banho ou vestir-se?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito.</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco.</p> <p>(3) Não, não dificulta nada.</p>	<p>SFOUT____</p>
<p>22. Durante as 4 últimas semanas, você tem tido algum dos problemas seguintes com seu trabalho ou outras atividades habituais, devido a sua saúde física?</p>	
<p>a) Você reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>SFCOI____</p>
<p>b) <u>Fez menos</u> coisas do que gostaria?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>SFDIF____</p>
<p>c) Sentiu dificuldade no tipo de trabalho que realiza ou outras atividades?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>SFTRA____</p>
<p>d) Teve <u>dificuldade</u> para trabalhar ou para realizar outras atividades (p.ex, precisou fazer mais esforço)?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	

<p>23. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, você tem tido algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades de vida diária <u>devido a alguns problemas emocionais</u> (tais como sentir-se deprimido ou ansioso)?</p>	<p>PEOUT___</p>
<p>a) Reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>PECOI___</p>
<p>b) <u>Fez menos coisas</u> do que gostaria?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>PEATE___</p>
<p>c) Trabalhou ou realizou outras atividades com menos <u>atenção do que de costume</u>.</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>ATSOC___</p>
<p>24. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, até que ponto os problemas com sua saúde física ou emocional interferiram com atividades sociais normais com família, amigos, vizinhos, ou grupos?</p>	<p>DOR___</p>
<p>(1) Nada (2) Um pouco (3) Moderadamente (4) Bastante (5) Extremamente</p>	<p>DORINT___</p>
<p>25. Quanta dor no <u>corpo</u> você sentiu durante as <u>4 últimas semanas</u>?</p>	
<p>(1) Nenhuma (2) Muito leve (3) Leve (4) Moderada (5) Intensa (6) Muito intensa</p>	
<p>26. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, quanto a <u>dor</u> interferiu com seu trabalho habitual (incluindo o trabalho fora de casa e o trabalho em casa)?</p>	
<p>(1) Nada (2) Um pouco (3) Moderadamente (4) Bastante (5) Extremamente</p>	<p>VIDA___</p>
<p>27. Estas questões são sobre como você se sente e como as coisas tem acontecido com você <u>durante as 4 últimas semanas</u>. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da forma como você tem se sentido.</p>	
<p>Durante as <u>4 últimas semanas</u>, quanto tempo...</p>	
<p>a) Você se sentiu cheio de vida?</p> <p>(1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento</p>	<p>NERV___</p>
<p></p>	<p>BAIXO___</p>

<p>b) Você se sentiu uma pessoa muito nervosa?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	<p>TRANQ____</p>
<p>c) Você se sentiu tão "para baixo" que nada conseguia animá-lo?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	
<p>d) Você se sentiu calmo e tranqüilo?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	<p>ENER____</p>
<p>e) Você teve muita energia?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	<p>DEPR____</p>
<p>f) Você se sentiu desanimado e deprimido?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	<p>ESGO____</p>
<p>g) Você se sentiu esgotado (muito cansado)?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento 	<p>FELIZ____</p>
<p>h) Você se sentiu uma pessoa feliz?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo 	

<p>(5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento</p> <p>i) Você se sentiu cansado?</p> <p>(1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento</p>	<p>CANS__</p> <p>TEMSOC__</p>
<p>28. Durante as 4 últimas semanas, por quanto tempo os problemas de sua saúde física ou emocional interferiram com suas atividades sociais (como visitar seus amigos, parentes, etc.)?</p> <p>(1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo (4) Alguma parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Nenhum momento</p>	<p>DOEN__</p>
<p>36. Por favor, escolha a resposta que melhor descreve até que ponto cada uma das seguintes declarações é verdadeira ou falsa para você.</p> <p>a) Parece que eu fico doente com mais facilidade do que outras pessoas.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro (2) Geralmente verdade (3) Não sei (4) Geralmente verdade (5) Sem dúvida verdade (6) Sem dúvida falso</p> <p>b) Eu me sinto tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro (2) Geralmente verdade (3) Não sei (4) Geralmente verdade (5) Sem dúvida verdade (6) Sem dúvida falso</p> <p>c) Acredito que minha saúde vai piorar</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro (2) Geralmente verdade (3) Não sei (4) Geralmente verdade (5) Sem dúvida verdade (6) Sem dúvida falso</p> <p>d) Minha saúde está excelente</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro (2) Geralmente verdade (3) Não sei (4) Geralmente verdade (5) Sem dúvida verdade (6) Sem dúvida falso</p>	<p>SINSA__</p> <p>SAUPIO__</p> <p>SAUEX__</p> <p>DRINT__</p>

<p>29. Até que ponto cada uma das seguintes declarações são verdadeiras ou falsas para você?</p> <p>a) Minha doença renal interfere demais com a minha vida.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p> <p>b) Muito do meu tempo é gasto com minha doença renal.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p> <p>c) Eu me sinto decepcionado ao lidar com minha doença renal.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p> <p>d) Eu me sinto um peso para minha família.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p>	<p>TEMDR____</p> <p>DECDR____</p> <p>PESFAM____</p>
<p>30. Estas questões são sobre como você se sente e como tem sido sua vida nas <u>4 últimas semanas</u>. Para cada questão, por favor assinale a resposta que mais se aproxima de como você tem se sentido.</p> <p>Quanto tempo durante as <u>4 últimas semanas</u>...</p> <p>a) Você se isolou (se afastou) das pessoas ao seu redor?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p> <p>b) Você demorou para reagir às coisas que foram ditas ou aconteceram?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p> <p>c) Você se irritou com as pessoas próximas?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p>	<p>ISSO____</p> <p>REACAO____</p> <p>IRRIT____</p>

<p>d) Você teve dificuldade para concentrar-se ou pensar?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo. <p>e) Você se relacionou bem com as outras pessoas?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo. <p>f) Você se sentiu confuso?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo. 	<p>CONC____</p> <p>RELAC____</p> <p>SECONF____</p>
<p>31. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, quanto você se incomodou com cada um dos seguintes problemas?</p> <p>a) Dores musculares?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado. <p>b) Dores no peito?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado. <p>c) Cãimbras?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado. <p>d) Coceira na pele?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado. <p>e) Pele seca?</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. 	<p>DMUSC____</p> <p>DPEIT____</p> <p>CAIMB____</p>

<p>(5) Extremamente incomodado.</p>	<p>COCE__</p>
<p>f) Falta de ar?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	
<p>g) Fraqueza ou tontura?</p>	<p>PELSEC__</p>
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	
<p>h) Falta de apetite?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FALAR__</p>
<p>i) Esgotamento (muito cansaço)?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FRAQ__</p>
<p>j) Dormência nas mãos ou pés (formigamento)?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>APET__</p>
<p>k) Vontade de vomitar ou indisposição estomacal?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>ESGCANS__</p>
<p>l) Problemas com sua via de acesso (fístula ou cateter)?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FORMI__</p>
<p>m) Problemas com seu catéter?</p>	
<p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>VOMI__</p>

<p>32. Algumas pessoas ficam incomodadas com os efeitos da doença renal em suas vidas diárias, enquanto outras não. Até que ponto a doença renal lhe incomoda em cada uma das seguintes áreas?</p> <p>a) Diminuição de líquido? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>b) Diminuição alimentar? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>c) Sua capacidade de trabalhar em casa? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>d) Sua capacidade de viajar? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>e) Dependendo dos médicos e outros profissionais da saúde? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>f) Estresse ou preocupações causadas pela doença renal? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>g) Sua vida sexual? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p> <p>h) Sua aparência pessoal? (1) Não incomoda nada. (2) Incomoda um pouco. (3) Incomoda de forma moderada. (4) Incomoda muito. (5) Incomoda extremamente.</p>	<p>FIST__</p> <p>CATE__</p> <p>DIMLIQ__</p> <p>DIMALI__</p> <p>CAPTRAB__</p> <p>CAPVIA__</p> <p>DEPMED__</p>
--	--

As próximas três questões são pessoais e estão relacionadas à sua atividade sexual, mas suas respostas são importantes para o entendimento do impacto da doença renal na vida das pessoas.

34. Você teve alguma atividade sexual nas 4 últimas semanas?

- (1) Sim (2) Não

STRESS__

SE RESPONDER NÃO, PULE PARA A QUESTÃO 42.

35. Nas últimas 4 semanas você teve problema em:

a) Ter satisfação sexual?

- (1) Nenhum problema.
(2) Pouco problema.
(3) Problema moderado.
(4) Muito problema.
(5) Problema severo.

VIDSEX__

b) Ficar sexualmente excitado (a)?

- (1) Nenhum problema.
(2) Pouco problema.
(3) Problema moderado.
(4) Muito problema.
(5) Problema severo.

APAR__

Para a questão seguinte, por favor avalie seu sono, usando uma escala variando de 0, (representando “muito ruim”) à 10, (representando “muito bom”)

Se você acha que seu sono está meio termo entre “muito ruim” e “muito bom,” por favor marque um X no número (5). Se você acha que seu sono está em um nível melhor do que 5, marque um X no (6). Se você acha que seu sono está pior do que 5, marque um X no (4), e assim sucessivamente.

ATISEX__

36. . Em uma escala de 0 a 10, como você avaliaria seu sono em geral? [Marque um X abaixo do número.]

- Muito ruim (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) Muito bom

SATSEX__

SEXEXC__

<p>36. Com que frequência, durante as 4 últimas semanas você:</p> <p>a) Acordou durante a noite e teve dificuldade para voltar a dormir?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p> <p>b) Dormiu pelo tempo necessário?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p> <p>c) Teve dificuldade para ficar acordado durante o dia?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p>	<p>SONO__</p> <p>ACOR__</p> <p>DORM__</p>
<p>37. Em relação à sua família e amigos, até que ponto você está satisfeito com:</p> <p>a) A quantidade de tempo que você passa com sua família e amigos?</p> <p>(1) Muito insatisfeito. (2) Um pouco insatisfeito. (3) Um pouco satisfeito. (4) Muito satisfeito.</p> <p>b) O apoio que você recebe de sua família e amigos?</p> <p>(1) Muito insatisfeito. (2) Um pouco insatisfeito. (3) Um pouco satisfeito. (4) Muito satisfeito.</p>	<p>ACODIA__</p> <p>TEMFAM__</p>
<p>38. Durante as 4 últimas semanas, você recebeu dinheiro para trabalhar?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>DINTRAB__</p>
<p>39. Sua saúde o impossibilitou de ter um trabalho pago?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p>	<p>IMPTRAB__</p>
<p>40. No geral, como você avaliaria sua saúde?</p> <p>A pior possível (tão ruim ou pior do que estar morto)</p> <p>Meio termo entre pior e melhor</p> <p>A melhor possível</p> <p>(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)</p>	<p>APOFAMI__</p> <p>DINTRAB__</p>
<p>41. Pense a respeito dos cuidados que você recebe na diálise. Em termos de satisfação, como você classificaria a amizade e o interesse deles demonstrado em você como pessoa?</p>	<p>IMPTRAB__</p>

Lanche da manhã					
	Local:				
	Horário:				
Almoço					
	Local:				
	Horário:				
Lanche da tarde 1					
	Local:				
	Horário:				

Lanche da tarde 2				
	Local:			
	Horário:			
Jantar				
	Local:			
	Horário:			
Ceia	Local:			
	Horário:			

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador responsável: Aline Machado Araujo

Instituição: Escola Superior de Educação Física – UFPEL

Endereço: Rua Luiz de Camões, 625

Telefone: (53) 3273.2752

Concordo em participar do estudo “efeitos do exercício intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo na modulação hormonal em doentes renais crônicos ”. Estou ciente de que estou sendo convidado a participar voluntariamente do mesmo.

PROCEDIMENTOS: Fui informado de que o objetivo geral será comparar as respostas de dois métodos de treinamento, com e sem, sobre parâmetros hormonais e proteico, cujos resultados serão mantidos em sigilo e somente serão usadas para fins de pesquisa. Estou ciente de que a minha participação envolverá responder ao questionário contendo blocos de perguntas sobre aspectos demográficas e socioeconômicas, comportamentais e qualidade de vida; ser submetido à avaliação antropométrica e duas coletas de sangue intravenosa; e realizar três sessões semanais de exercício aeróbio na bicicleta ergométrica por doze semanas.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES: Fui informado de que os riscos são normais para sujeitos expostos à prática de exercício físico, como suor excessivo e tontura.

BENEFÍCIOS: O benefício de participar da pesquisa relaciona-se ao fato que os resultados do estudo podem proporcionar o desenvolvimento de uma nova metodologia de treinamento para indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise, com o difundindo uma nova tecnologia. Além disso, os resultados serão incorporados ao conhecimento científico e posteriormente a situações de ensino-aprendizagem.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos, nem receberei compensações financeiras.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam e responderão, em qualquer etapa do estudo, a todas as minhas perguntas, até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

Nome do participante: _____

Identidade: _____

ASSINATURA: _____ DATA: ____ / ____ / _____

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O participante compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento. Tenho como compromisso utilizar os dados e o material coletado para a publicação de relatórios e artigos científicos referentes a essa pesquisa. Se o participante tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da ESEF/UFPel – Rua Luís de Camões, 625 – CEP: 96055-630 - Pelotas/RS; Telefone:(53)3273-2752.

Aline Machado Araujo

Pesquisador responsável

7. Relatório de trabalho de campo

Relatório de trabalho de campo

1. INTRODUÇÃO

Este documento relata um estudo de intervenção, do tipo Ensaio Clínico Randomizado e toda a metodologia utilizada no processo. A população-alvo incluiu pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise, que aceitaram fazer parte de um programa de exercícios físicos.

2. SELEÇÃO DA AMOSTRA

O início do trabalho de campo deu-se a partir do primeiro contato com os médicos responsáveis pelo Centro de Referência em Nefrologia (CRN) do Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP) da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), no mês de março de 2017. Nesse encontro a pactuação foi consolidada. No mesmo período ocorreu a primeira visita no CRN, onde através de uma detalhada investigação nos prontuários dos pacientes, foi possível definir quais estavam aptos a participar do estudo, onde 124 pacientes estavam realizando tratamento naquele período. Após a triagem inicial, uma reunião com os enfermeiros e médicos do CRN foi realizada com o intuito de refinar ainda mais a triagem, excluindo aqueles pacientes que apresentavam limitações musculoesqueléticas que impedissem a realização do exercício; nesta etapa oito pacientes descartados da intervenção. Além disso, outros quatro doentes renais eram portadores de problemas cognitivos que impossibilitava a compreensão das instruções que seriam fornecidas e mais quatro eram portadores de complicações circulatórias/cardíacas, sendo todos excluídos do estudo.

Com a finalidade de convidar os pacientes que estavam aptos a fazer parte do protocolo de intervenção, outra visita foi feita no CRN pelos responsáveis do estudo. No momento da abordagem, ocorreu a apresentação dos pesquisadores, objetivando explicitar sobre o funcionamento do estudo

(objetivos e logística), assim como os possíveis benefícios da prática de exercícios físicos para pacientes submetidos a hemodiálise. Ao final do encontro, o convite para adesão à pesquisa foi realizado.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi apresentado para os pacientes que aceitaram participar do estudo, de modo a formalizar eticamente sua participação na intervenção. Sessenta e seis sujeitos estavam aptos para fazer parte da amostra.

Essa etapa do trabalho de campo encerrou-se ao final do mês de abril de 2017, onde deu-se o início da etapa subsequente da pesquisa que era a coleta de linha de base. Os sujeitos habilitados que aceitaram fazer parte da amostra foram abordados pessoalmente no CRN para a coleta das primeiras medidas e subsequente randomização. O agendamento dos pacientes para o local e dias específicos das mensurações foram realizados de forma aleatória, cumprindo as normas pertinentes a cada aferição. Uma perda ocorreu nessa etapa, pois a transferência para Porto Alegre de um doente renal foi obrigatória por apresentar uma infecção na fístula da diálise. Consequentemente, 65 pacientes compuseram a amostra final da linha de base, os quais receberam a aplicação dos questionários, medida da qualidade de vida, exames laboratoriais e testes de capacidade física (item 3.4). Porém durante os testes físicos, três pacientes não puderam realizá-los devido a problemas com a fístula da diálise

3. MEDIDAS

As medidas foram realizadas na segunda ou terceira sessão de hemodiálise durante a semana que ocorriam da seguinte forma: quarta-feira ou sexta-feira; quinta-feira ou sábado. Sendo que cada medida foi realizada em um dia.

3.1. Questionários

Os entrevistadores foram capacitados para o estudo, de modo a aplicarem o questionário estruturado de forma individual. O instrumento incluiu questões que abordavam características demográficas (sexo, idade, cor da pele e situação conjugal), socioeconômicas (nível socioeconômico e escolaridade), comportamentais (tabagismo e consumo de álcool) e qualidade de vida. A qualidade de vida foi medida por meio do *Kidney Disease Quality of Life Short Form - version 1.3* (KDQOL-SF), conforme descrito no anexo do projeto.

Adicionalmente, foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos contínuos que pudessem ser fatores de confusão nos parâmetros hormonais e proteico do estudo.

3.2. Qualidade de vida:

O questionário *Kidney Disease Quality of Life Short Form - version 1.3* (KDQOL-SF), o qual mede a qualidade de vida, foi adequadamente traduzido e validado para o português brasileiro por Duarte (2003). O KDQOL-SF apresenta 43 itens específicos para doente renal, os quais abrangem efeitos da doença nas atividades da vida diária, situações de trabalho e interação social. Adicionalmente, há outros 36 itens que contribuem para medida da saúde física e mental, além de um de classificação geral de saúde.

3.3. Análise laboratorial:

As coletas das amostras de sangue foram realizadas logo após a aplicação do questionário na linha de base. Essa manipulação foi feita por um profissional especializado (técnico em enfermagem), utilizando materiais descartáveis e apropriados. Foram coletados 10 mL de sangue através da fístula arteriovenosa utilizada na hemodiálise (HD) e distribuídos em tubos *vacutainers*, sendo 5 mL no tubo com ativador de coágulo e outros 5 mL no tubo com anticoagulante (EDTA). Logo em seguida, as amostras foram

levadas para o laboratório de pesquisa do Hospital São Francisco de Paula (HUSFP), onde o sangue foi centrifugado, sendo que o plasma e o soro foram separados, armazenados e congelados em um *ultrafreezer* (-80°C) para análises posteriores.

3.4. Capacidade física:

A fim de controlar possíveis fatores de confusão, as funções físicas dos pacientes foram aferidas. Utilizou-se nessa etapa dois testes: teste de força por dinamometria e teste de caminhada de 6 minutos.

Teste força por dinamometria: os pacientes receberam orientação para colocarem-se em pé sobre a base do aparelho, joelhos fletidos formando um ângulo de aproximadamente 120° , coluna ereta, braços ao longo do corpo, com os cotovelos estendidos para a realização do teste de força, realizado com dinamômetro da marca Crown®, conforme figura 1. Após zerar o instrumento, o paciente realizou a força máxima possível de extensão dos joelhos, evitando realizar qualquer movimento com a coluna ou braços. Foram realizadas duas medidas com intervalo de 1 minuto entre elas e utilizado o resultado da média entre elas.

Teste de caminhada de 6 minutos: o teste da caminhada de 6 minutos foi utilizado para mensurar a capacidade física dos pacientes. Essa etapa foi realizada no corredor principal do quinto andar do HUSFP, utilizando uma pista de 30 metros de comprimento adaptada para o teste, utilizando dois para fazer as delimitações e a cada 3 metros fez-se uso do giz para as demarcações (figura 2). Ambos os testes, necessitaram de um repouso de 10 minutos antes de qualquer coleta, onde os pacientes foram orientados a ficarem sentados para que os sinais vitais fossem estabilizados. Os sujeitos receberam orientações de caminhar durante 6 minutos, de um extremo ao outro da pista, fazendo uso da maior velocidade possível. Os participantes recebiam incentivos a cada dois minutos do teste, com as frases padronizadas citadas abaixo:

1 min: “você está indo bem”, continue com o bom trabalho”.

2 min: “mantenha o bom trabalho, você está indo bem”.

3 min: “Você está na metade do percurso, mantenha o bom trabalho”.

4 min: “Você está indo bem, tem somente dois minutos”.

5 min: “Você pode encostar-se na parede se quiser, continue a caminhada até quando se sentir capaz”



Figura 1- Teste de força por dinamometria



Figura 2- Teste de caminhada de 6 minutos

3.5. Variável nutricional: O índice de massa corporal (IMC), foi calculado a partir das medidas de peso e altura dos pacientes, utilizando uma balança eletrônica digital.

4. INTERVENÇÃO

O protocolo de intervenção do estudo compreendeu a prática de exercício aeróbio de leve/moderada intensidade durante a hemodiálise. As sessões de treinamento eram ministradas por acadêmicos dos cursos de Educação Física, Medicina, Fisioterapia e Enfermagem das Universidades Federal e Católica de Pelotas, todos previamente capacitados. O procedimento teve a duração de 12 semanas, com a frequência de três sessões semanais, com a seguinte duração: 5 minutos de aquecimento e 20 minutos de treino, totalizando 25 minutos.

O treinamento compreendeu pedalar em uma bicicleta ergométrica da marca O'neall ajustada à frente da cadeira da HD (figura 3), uma vez que o protocolo era de exercício intradiálítico. Havia duas bicicletas disponíveis para serem usadas. A fim de obter-se uma melhor ordistribuição logística um paciente cada grupo de exercício (grupo com e sem restrição do fluxo sanguíneo) utilizava uma das bicicletas. As recomendações indicavam que o treino fosse realizado nas duas primeiras horas da diálise, assim cada monitor acompanhava, no máximo, quatro pacientes por turno.

Bandas pressurizáveis e manômetros da marca Hokanson foram utilizadas para obtenção da restrição parcial do fluxo sanguíneo, de acordo com a figura 4. A pressão apropriada para cada paciente sentado, foi determinada a partir de um estudo de Loenneke et al. (2015).



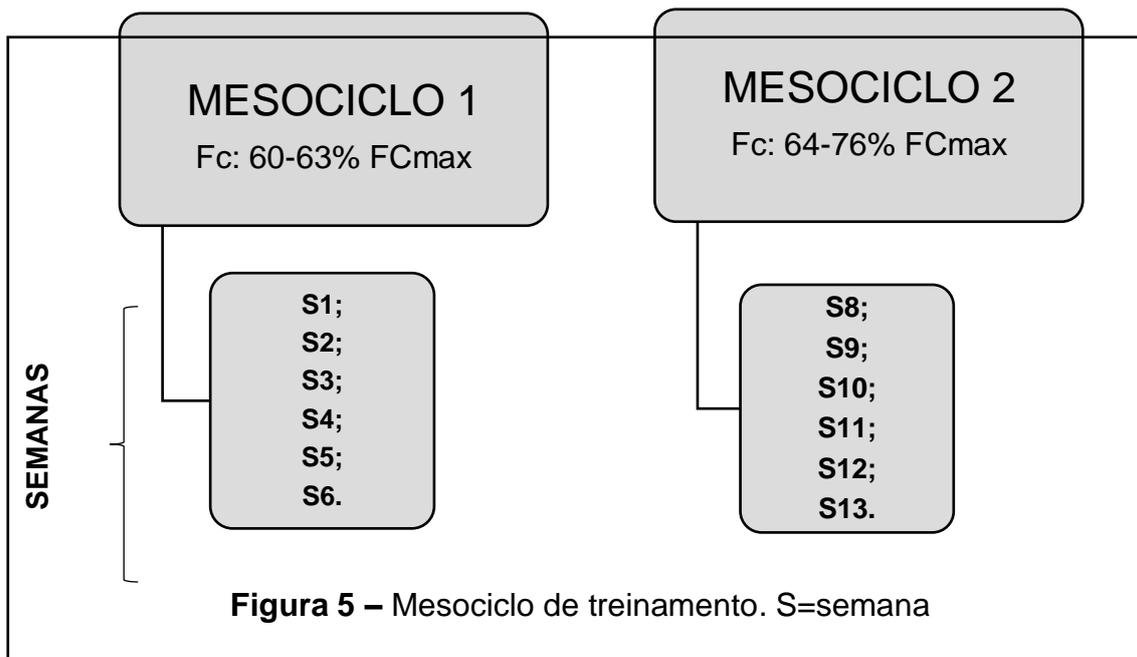
Figura 3- Bicileta ajustada a frente da cadeira da hemodiálise



Figura 4- Grupo restrição parcial do fluxo sanguíneo

A intensidade em watts a qual o paciente pedalava, bem como o controle da frequência cardíaca, para que se mantivesse na zona-alvo de treinamento, foram anotadas a cada cinco minutos em uma ficha (anexo 1) fornecida aos monitores que estavam executando a intervenção. Cada fase do protocolo foi definida previamente de acordo com o mesociclo de treinamento (figura 5). A intervenção teve início no dia 12 de junho seu término no dia primeiro de setembro, ambos no ano de 2017.

Com o intuito de organizar a ordem em que os pacientes pedalavam, priorizou-se os horários de treinamento de acordo com o momento em que o sujeito iniciava a HD, a fim de possibilitar que a sessão de treino não fosse além duas horas iniciais do tratamento.



No período de intervenção, 8 pacientes apresentaram problemas na adesão ao treinamento, sendo três no grupo de restrição parcial do fluxo sanguíneo, três no grupo exercício e dois no grupo controle, de acordo com a figura abaixo (FIGURA 6):

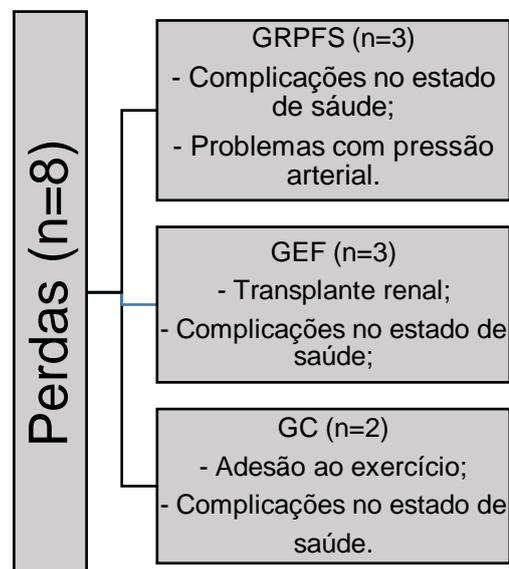


Figura 6 – Perdas da intervenção

5. CRONOGRAMA

O quadro 1 descreve o período de intervenção que teve início em março de 2017, com a visita no CRN no trabalho de campo. O treinamento diário ocorreu a partir do dia 12 de junho de 2017, estendendo-se até 1º de setembro do mesmo ano.

Quadro 1: Cronograma das etapas do projeto

Meses			Atividades
Março	Abril		Recrutamento;
Maio			Medidas;
Junho	Julho	Agosto	Intervenção;
Setembro			Avaliação.

6. RESULTADOS

A presente intervenção tinha como objetivo inicial investigar os hormônios cortisol, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), além da miostatina. No entanto, estes dois últimos foram excluídos da pesquisa por terem alto custo e dificuldade de aquisição dos kits para análise.

O estudo encontrou um aumento de 25% nos níveis de cortisol no grupo que utilizou restrição parcial do fluxo sanguíneo durante o programa de treinamento, proporcionando, provavelmente, benefícios relacionados ao bem-estar mental, através de aumentos na concentração de dopamina (neurotransmissor cerebral), o qual é responsável pelas ações como planejamento, tomada de decisão, atenção e memória de trabalho. Essa resposta não foi encontrada no grupo que não realizou nenhum exercício e no grupo que fez exercício sem restrição parcial do fluxo sanguíneo. O hormônio do crescimento não sofreu alteração em nenhum dos três grupos. Desse modo, a combinação do exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo aponta para um efeito positivo deste método de treinamento na saúde dos pacientes com doença renal crônica tratados por hemodiálise.

ANEXO 1

FICHA DE TREINAMENTO

Paciente: _____

Zona alvo FC: _____

Pressão Coxa: _____

Sessão	Horário	Intensidade (Watts)				OBS
		5 min	10 min	15 min	20 min	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						

Sessão	Horário	Intensidade (Watts)				OBS
		5 min	10 min	15 min	20 min	
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
21						
23						
24						

4. Artigos que compõem a tese

4.1 Artigo de Revisão sistemática e metanálise submetido ao Brazilian Journal of Physical Theraphy

Brazilian Journal of Physical Therapy

Effects of intradialytic exercise on functional capacity measured by the 6-minute walk test in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BJPT_2020_664R1
Article Type:	Review Article
Keywords:	hemodialysis; Aerobic training; renal insufficiency; physiology, quality of life.
Corresponding Author:	Aline Araujo Universidade Federal de Pelotas Pelotas, Rio Grande do Sul BRAZIL
First Author:	Aline Araujo
Order of Authors:	Aline Araujo Rafael Orcy Rodrigo Kohn Cardoso Natan Feler Maristela Bohlke Ailton Rombaldi
Abstract:	<p>Objective: To examine the effectiveness of intradialytic training programs on the functional capacity of patients with chronic kidney disease (CKD) measured by the 6-minute walk test (6MWT).</p> <p>Methods: Electronic search in the MEDLINE / PubMed, Cochrane, Lilacs, PEDro and Scielo databases until October 2020. Only randomized clinical trials (RCT) that measured functional capacity using the 6MWT in chronic renal patients submitted to intradialytic physical training. PEDro scale was used to assess the methodological quality of the studies. Data were extracted by two authors independently, using predefined quality indicators.</p> <p>Result: A total of 348 RCTs were initially identified in the survey. However, only 19 studies met the inclusion criteria. Intradialytic physical exercise had a positive effect on increasing the 6MWT in the distance covered by 43 meters (95% CI 20.4 to 56.7), with aerobic exercise promoting an average increase of 44 meters (95% CI 22.3 to 66.7), the strength exercise 30.7 meters, (95% CI 10.1 to 51.3), while the combination of both promoted an average increase of 53.2 meters, (95% CI 31.7 to 74.5), regardless of age, intervention time, duration of sessions and methodological quality of the study. However, high heterogeneity was found between studies ($p < 0.05$; $I^2 = 58.5\%$).</p> <p>Conclusion: There was a positive response from intradialytic training in the functional capacity measured by the 6MWT in patients with CKD.</p>
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	<p>Reviewer 1: This systematic review aims to investigate the effectiveness of intradialytic training programs in the functional capacity of patients with chronic kidney disease (CKD) measured by 6-minute walking test. I think the proposal is interesting; however, there are also some important methodological flaws that has to be improved. Please see below specific comments about the study.</p> <p>ABSTRACT - Please specify which was the tool used to evaluate the methodological quality (PEDro); Answer: The methodological quality instrument, confidence intervals were included and the term statistical significance was removed.</p> <p>- Please include the 95% confidence interval together with the treatment effects of the</p>

Effects of intradialytic exercise on functional capacity measured by the 6-minute walk test in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis.

Effects of Intradialytic Exercise on 6-minute walk test

Aline M. Araujo, MSc,^a Rafael B. Orcy, PhD,^a Rodrigo K. Cardoso, PhD,^a Natan Feter, MSc,^{a,b} Maristela Bohlke, PhD,^c Airton J. Rombaldi, PhD,^a.

^a*Post-graduate Program of Physical Education – Federal University of Pelotas, Pelotas/RS, Brazil;*

^b*Centre for Research on Exercise, Physical Activity & Health, School of Human Movement and Nutrition Sciences – The University Of Queensland, Brisbane, QLD, Australia;*

^c*Post-graduate Program in Health and Behavior - Catholic University of Pelotas, Pelotas/RS, Brazil.*

Corresponding Author: Aline Machado Araujo

Address: Luis de Camões, 625 – Três Vendas, Pelotas – Brazil

E-mail: lynema21@yahoo.com.br

Phone number: +55 5332732752

Abstract

Introduction: Chronic kidney patients on dialysis have reduced physical activity, contributing to impaired physical function.

Objective: To examine the effectiveness of intradialytic training programs on the functional capacity of patients with chronic kidney disease (CKD) measured by the 6-minute walk test (6MWT).

Methods: Electronic search in the MEDLINE / PubMed, Cochrane, Lilacs, PEDro and Scielo databases until October 2020. Only randomized clinical trials (RCT) that measured functional capacity using the 6MWT in chronic renal patients submitted to intradialytic physical training. PEDro scale was used to assess the methodological quality of the studies. Data were extracted by two authors independently, using predefined quality indicators.

Result: A total of 348 RCTs were initially identified in the survey. However, only 19 studies met the inclusion criteria. Intradialytic physical exercise had a positive effect on increasing the 6MWT in the distance covered by 43 meters (95% CI 29.4 to 56.7), with aerobic exercise promoting an average increase of 44 meters (95% CI 22.3 to 66.7), the strength exercise 30.7 meters, (95% CI 10.1 to 51.3), while the combination of both promoted an average increase of 53.2 meters, (95% CI 31.7 to 74.5) , regardless of age, intervention time, duration of sessions and methodological quality of the study. However, high heterogeneity was found between studies ($p < 0.05$; $I^2 = 58.5\%$).

Conclusion: There was a positive response from intradialytic training in the functional capacity measured by the 6MWT in patients with CKD.

Keyword: renal insufficiency; aerobic training; hemodialysis; physiology, quality of life.

Introduction

The incidence of patients with advanced chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide. In 2017, 697.5 million renal patients were registered, with a 41.5% increase in the overall mortality rate for all ages of CKD between 1990 and 2017¹. This disease is divided into five functional stages, according to the degree of impaired renal function, with the last stage depending on alternative renal therapy such as hemodialysis (HD)^{2,3}. HD therapy is the most viable treatment for patients in the final stage of CKD⁴, being responsible for maintaining the homeostasis of body fluids through the process of cleaning and filtering substances such as creatinine and urea, which need to be eliminated from the bloodstream of patients. HD is a fundamental method for the preservation of life⁵. CKD causes important changes in the patient's life including modifications in routine due to continuous use of medications, water restrictions, in addition to physical and nutritional limitations⁶. These deleterious effects associated with reduced glomerular filtration rate compromise physical capacity, functionality, physical fitness, and contribute to anemia, muscle weakness, as well as metabolic and respiratory impairments and other disorders⁷. On the other hand, the practice of physical exercise during HD sessions is associated to improved blood pressure control, functional capacity, cardiac function, and muscle

strength. These exercise-induced benefits lead to better quality of life in patients with CKD⁸.

As regular physical exercise during HD has been widely recommended^{9,10} and the 6MWT is a tool widely used to measure the functional capacity of these patients¹¹, the present study aimed to review studies that evaluated the effect of intradialytic physical training programs for chronic kidney disease patients compared to no intervention, usual care, walking orientation, stretching, electro-stimulation, virtual game system, on functional capacity using the 6-minute walk test.

Methods

Protocol and registration

The search for the records started on April 2, 2020, after the registration of this systematic review and meta-analysis in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO; Protocol No. CRD42018112483).

Eligibility criteria

Using the PICOS principles (Study design and participants, Types of intervention, Type of comparator, Outcomes)¹², we considered the following criteria during records screening:

Study design and participants

This review included interventions performed with adults (over 18 years old), without gender restriction, physical, cognitive and sedentary conditions, all patients with CKD in the final stage (progressive and irreversible loss of kidney functions), dependent on HD and who were in use of this treatment for at least 3 months. Only randomized controlled trials published until October 2020 and in any language were included.

Types of intervention

The review included experimental studies with any model of physical exercise (aerobic, strength or combination of both) performed during HD. All exercises performed passively were excluded. There was no restriction on the duration of the intervention.

Type of comparator

Studies that presented control groups without intervention (usual care, guidance for walking, stretching or electrostimulation), those with exercise were considered as an intervention group.

Outcomes

We included studies that measured functional capacity in patients with CKD using the 6MWT.

Search strategy

An electronic search was performed in the MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Lilacs, PEDro and Scielo databases for studies published until October 2020, in any language.

The selection of the terms used during the review process was conducted based on the Medical Subject Headings (MeSH) and in the specialized literature. To combine the descriptors and terms, the logical operators “AND” and “OR” were used. The following terms were used, in English, with the respective combinations: (“hemodialysis” OR “hemodialysis” OR “hemofiltration” OR “hemofiltration” OR “dialysis” OR “renal replacement therapy” OR “nephrology” OR “nephron, kidney” OR “renal disease” OR “renal failure”) AND (“aerobic exercise” OR “aerobic training” OR “resistance training” OR “resistance exercise” OR “strength training” OR “anaerobic exercise” OR “physical training” OR “intradialytic exercise” OR “endurance” OR “rehabilitation”).

Selection of studies

The review is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - The PRISMA Statement¹². The two independent review authors (RBO and RKC) screened all included studies by reading the title and abstract, full texts. A third independent review (AMA) resolved any disagreement about inclusion of studies or risk of bias.

Titles and abstracts were screened, according to inclusion and exclusion criteria. Whether an abstract did not provide sufficient information about these criteria, the manuscript was read as full text during the following screening phase. Finally, reviewers read articles' full texts and made their selections according to the eligibility criteria.

Data extraction

The information extracted from the studies was carried out by two reviewers (AMA, RKC) independently, using a standardized (JBI Manual for Evidence Synthesis) data extraction tool, with the following data: authors, year of publication, sample characteristics (sex, age, total number of individuals), intervention protocol (volume and intensity), training frequency (days per week), and results. Missing data was requested directly from the authors of the RCT, those that did not provide information were excluded.

Quality Assessment or Risk of bias assessment

The methodological quality of the included studies was conducted using the PEDro¹³ scale (valid and reliable rating tool)¹⁴ which scores from 2 to 11, as follows: internal validity (random allocation, blind allocation, similar characteristics between groups at the baseline, blinding of the subjects and researchers) criteria 2 to 9 and sufficient statistical information to make results interpretable (criteria 10 and 11). An additional item that relates to external validity (criterion 1), does not score on this scale. Studies with scores above 5 points are classified as moderate to low risk of bias¹⁴. This assessment was carried out independently by two reviewers (RBO and RKC); in case of disagreement, a third reviewer (AMA) was consulted.

The overall quality of evidence on the effect of intradialytic exercise in the distance covered in the 6MWT was determined by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)¹⁵. Factors that can reduce the quality of evidence include study type and risk of bias, inconsistency of results, lack of generalizability, imprecise data and other reporting bias.

Assessment of heterogeneity

Heterogeneity was tested by Cochran's Q^{16} statistic and reported as I^2 with values greater than 25% and 50% considered as moderate and high heterogeneity¹⁷.

Statistical analysis

Analyses were performed using random effect model¹⁸ using STATA 13.1 (StataCorp, College Station, Texas). As our primary outcome (i.e. distance covered during 6MWT) was reported in the same unit (i.e. meters), we chose to reported studies effects in weighted mean difference (WMD). Forest plot with 95% confidence interval (CI) were constructed in order to demonstrate overall and sub-group effects. Percentage mean change from baseline to post-intervention period was calculated by the following formula: ((mean post-training value – mean baseline value)/ baseline value) x 100. Baseline measures were used as comparators of measures in post intervention (distance covered in meters per control group and baseline intervention), from the data provided by the studies with pre and post intervention means and standard deviations.

Sub-group analyses were carried out with overall effect stratified by sample age (lower than 50, 50/59, 60 or more), intervention length (10 weeks or lower; 11-12 weeks; more than 12 weeks), session duration (30 minutes or lower, more than 30), type of exercise (aerobic only, strength only, and combination of aerobic and strength). For all subgroup analyses, values were reported in WMD and 95%CI.

Meta-regression was conducted to identify the source of the heterogeneity. The random-effects meta-regression used residual restricted maximum likelihood to measure between-study variance (τ^2) with a Knapp-Hartung modification as recommended^{19,20}.

We used age, sample size, duration and frequency of session, intervention length, PEDro score, and 6MWT value in baseline as covariates. Training intensity was not included within the model because data were given at different modalities and from different measurement (e.g. rate of perceived exertion, predicted heart rate) that could not be pooled together. Covariates with p-value equal or lower than 0.2 in univariate models were added in further multivariate analysis. Then, the same criteria were applied again leading to a final multivariate model.

Results

Selection of research

The present systematic review includes 19 studies that met the eligibility criteria with a total of 632 patients, where 376 were men and 256 women, with ages ranging from 18 to 62.6 (14.2) years. The samples ranged from 16 to 65 subjects. Patients who received treatment (aerobic intradialytic physical exercise, strength or combination of both) totaled 335.

The initial search resulted in 746 articles. Of these, 90 were duplicated and 398 were not randomized clinical trials, leaving 258 to read the title. Of these, 122 were excluded because they had another outcome, treatment, pilot, exercise at home ($n = 2$), leaving 136 to read in full. After analyzing the full text, 36 were discarded for not presenting intradialytic physical exercises (in the pre or post-dialysis moments or on non-dialysis days) and 80 for other reasons. One study

was excluded because it did not provide the necessary data for the research, leaving 19 articles (Figure 1).

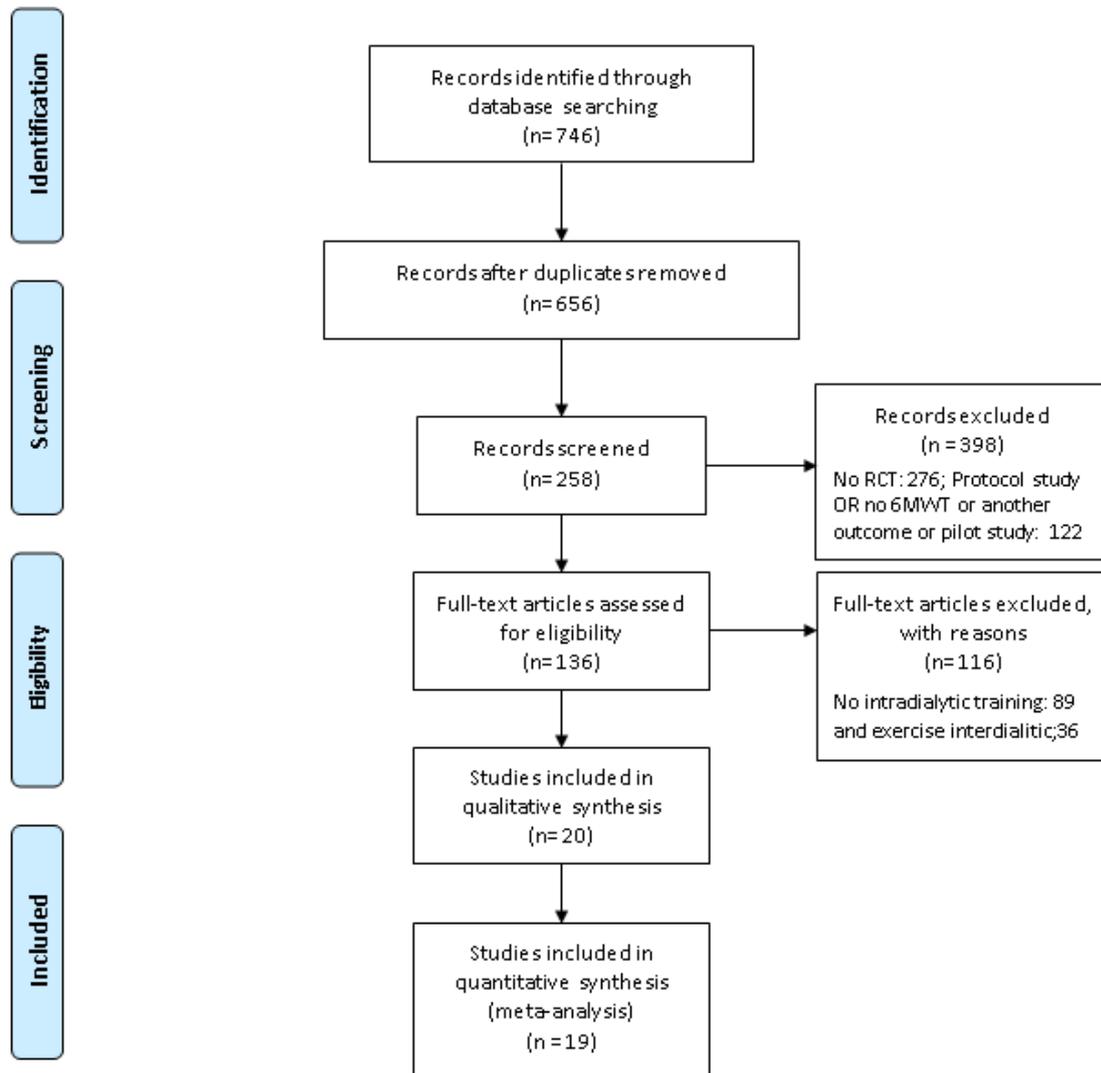


Figure 1- Flowchart of studies included in the meta-analysis

Descriptive analysis

Two studies^{21,22} presented two intervention groups and entered the analysis twice. Nine articles^{9,21-28} used intradialytic aerobic exercise on a cycle ergometer. Other eight interventions^{20,27-33} used intradialytic strength training and four^{21,36-38} used combined (strength + aerobic) protocol in their trials. Intervention length ranged from eight^{27,37} to 24 weeks^{27,30,32-34}, while the most common was twelve weeks^{9,21-23,25,26,29,35} of physical training. The studies covered men and women, aged 18 years or older, who were receiving HD treatment for more than three months. The characteristics of all included studies are described in Table 1.

Table 1. Description of the articles included in the meta-analysis

Study, year	Sample			Intervention			Results	
	Sample (n)	Groups	Age (years)	Gender	Description	Duration (weeks)	Outcome	
Bohm et al. 2014	43	AG= 20 CG= 23	18 – 85	Both	AG- cycling, 60 min, 3x p/week; CG: walking recommendation.	24	VO _{2peak} ; 6MWT; 30S-SAS test; flexibility; QoL	Significant difference on 30S-SAS test and flexibility.
Cardoso et al. 2019	56	ABFRG=18 AG=20 CG= 18	ABFRG: 49.4 ± 15.9 AG: 59.8 ± 16.1 CG: 48.2 ± 13.6	Both	ABFRG: cycling, 20 min, 3x p/week, with partial blood restriction; AG: cycling, 20 min, 3x p/week; CG: usual care	12	6MWT; strength test	Significant difference on 6MWT in ABFRG.
Cheema et al ^a . 2007	49	SG= 24 CG= 25	62.6 ±14.2	Both	SG: 10 exercises, 8 repetitions, 30 min; 3x p/week; CG- no physical exercise	12	6MWT; quadriceps' cross-sectional area; strength test; CRP	Significant difference in cross-sectional area, strength, and CRP in SG
Cheema et al ^b . 2007	49	SG= 24 CG= 25	62.6 ±14.2	Both	SG: 10 exercises, 8 repetitions, 30 min; 3x p/week; CG- no physical exercise	24	6MWT; quadriceps' cross-sectional area; strength test; CRP	6MWT; quadriceps' cross-sectional area and CRP
DePaul et al. 2002	38	AG= 20 CG=18	55 ±16	Both	AG: cycling, 20 min, 3x p/week; CG: low-intensity stretching exercises, 30 min, 3x p/week	12	6MWT; strength test; QoL	Significant difference in strength test in AG.

Dobsak et al. 2011	32	AG= 11 EG= 11 CG=11	61.1 ±8.8	Both	AG: cycling, 20 min, 2x p/week; EG: thigh muscles, 60 min, 3x p/week; CG- no physical exercise	20	VO _{2peak} ; 6MWT; muscle power; QoL	Significant difference in 6MWT and muscle power in EG.
Fernandes et al. 2019	39	AG= 20 CG=19	>18	Both	AG: cycling, 30 min, 3x p/week; CG- no physical exercise	8	Respiratory function; 6MWT	Significant difference in 6MWT and respiratory function in AG
Groussard et al. 2015	18	AG= 8 CG=10	18-25	Both	AG: cycling, 30 min, 3x p/week; CG- no physical exercise	12	6MWT; body composition; VO _{2peak} ; lipid profile; oxidative stress	Significant difference in 6MWT and oxidative stress in AG.
Hurang et al. 2020	47	SAG=24 CG=23	>18	Both	SAG: cycling, 30 min + free-weight or elastic band exercises for SL and IL, 3x p/week CG: usual care	24	QoL; 6MWT	Significant difference in 6MWT and QoL in SAG.
Jamshidpour et al. 2019	28	SAG=15 CG=13	45-75	Both	SAG: cycling, 20-45 min + 3 sets (8-12 repetitions); CG: usual care	8	6MWT; strength test; QoL	Significant difference in 6MWT and strength in SAG.
Lião et al. 2016	40	GA=20 GC=20	21-65	Both	AG: cycling, 20 min, 3x p/week; CG: no physical exercise	12	Bone density; 6MWT; serum endothelial progenitor cells; cytokines	Significant difference in 6MWT, cytokines, and progenitor cells.

Orcy et al. 2012	24	SAG=12 SG=12	48.3 ±12.1	Both	SAG: cycling, 20 min + 10-min strength exercise (SL+IL); 2x p/week; SG: elastic bands and free-weights; 15 repetitions, SL+IL; 30 min; 2x p/week RMG: respiratory muscular training, 3 sets (15 repetitions);	12	6MWT	Significant difference in 6MWT in SAG.
Pellizzaro et al. 2013	39	5	48.3 ±12.1	Both	SG: 3 sets (15 repetitions) during knee extension; GC: usual care	10	6MWT; respiratory function; biochemical parameters; CRP; QoL	Significant difference in respiratory functions, 6MWT, CRP, and QoL in RMG and SG.
Rosa et al. 2017	52	SG=19 AG= 8	55.6 ±17.6	Both	SG: 4 free-weight or elastic band exercises, 3 sets (15-20 repetitions), 30 min, 3x p/week; AG: low-intensity exercise, 3x p/week with no load progression.	24	6MWT; 30S-SAS test; quadriceps' strength test; QoL	Significant difference in 6MWT and quadriceps strength in SG
Segura-Ortí et al. 2019	18	SAG= 9 VRG=9	61.8 ±13.0	Both	SAG: cycling, 30 min , free-weight or elastic band exercises for SL and IL, 3x p/week VRG: virtual reality game that required IL movement.	20	6MWT; 30S-SAS test; gait speed	Significant difference in all outcomes in both groups.
Segura-Ortí et al ^a . 2009	25	SG=17 CG= 8	55.6 ±17.6	Both	SG: 4-exercise sets with knee extension and flexion, 3 sets (15 repetitions), 30 min 3x p/week;	24	6MWT; 30S-SAS test; quadriceps' strength; QoL	Significant difference in 6MWT and strength in SG.

Segura-Ortí et al ^b . 2008	16	SG= 8 GC=8		Both	CG: low-intensity cycling exercise SG: 4 IL, free-weight power exercise, 3 sets (15 repetitions);	24	6MWT; 30S-SAS test; QoL	Significant difference in all outcomes in SG.
Valle et al. 2019	24	SG= 24 GC=24	49.3±12.4	Both	CG: no physical exercise SG: elastic bands and free-weights; 10 repetitions, SL+IL; 30 min; 3x p/week CG: no physical exercise	12	6MWT; QoL; muscle strength	Significant difference in 6MWT and QoL in SG.
Wu et al. 2014	65	AG= 32 CG= 33	AG: 45 (37–48) GC: 44 (41–50)	Both	AG: cycling, 10-15 min, all HD sessions; GC- stretching, 10-15 min	12	6MWT; 22-step stair test; 1-min stand-and-walk test	Significant difference in all outcomes in AG

SG: strength exercise group; CG: control group; AG: aerobic exercise group; ABFRG: aerobic exercise with partial blood flow restriction group; SAG: strength and aerobic group; EG: electrostimulation group; RMG: respiratory muscular group; VRG: virtual reality game group; 6MWT: 6-minute walking test; CRP: C-reactive protein; VO_{2peak} : maximum oxygen uptake; SL: superior limbs; IL: inferior limbs; 30S-SAS test: 30-second sit-and-stand test; min: minutes; QoL: quality of life; PA: physical activity.

Characteristic of the interventions

Light-to-moderate-intensity aerobic exercise performed on a cycle ergometer^{9,21-28} during the first two hours of HD. Seven^{9,21,22,25-28} studies reported interventions with aerobic exercise with three weekly sessions. The common duration of the sessions varied between 20^{9,21-24} and 60 minutes²⁵. A single study²⁶ used the aerobic exercise time of 15 minutes in the intervention protocol in all HD sessions. The training intensities were diverse. Four articles^{9,23,26,27} reported use of Borg scale - that ranges from 6 (without any effort) to 20 (maximum effort) - to predict the target training zone. These studies programmed a moderate training load between 12 and 15. Two interventions^{24,25} used 55 to 60% of peak power as intensity predictors, and another²¹ separated the training protocol into two mesocycles, each lasting six weeks. The first mesocycle had a target intensity of 60-63 % of maximum heart rate (HRmax) while it was increased to the second by up to 64-71% of HRmax. Also, this study²¹ randomly distributed participants into two different intervention groups with different protocols and, therefore, entered the analyzes twice. One of these groups pedaled on a cycle ergometer using a method called partial blood flow restriction, which is characterized by pressurize bands arranged in the proximal third of the lower limbs³⁹.

Nine studies^{22,29-36} used strength training in exercise protocol. The intensity of the training sessions were determined in six studies^{25,30,33-36} by the Borg scale with target workloads between 12 and 17, being considered moderate to intense exercise. Two articles^{22,32} regulated work effort during training by the maximum number of repetitions in each exercise (15 repetitions). When this number was exceeded, the weights would be increased so that the subjects remained in the stipulated training zone (15 maximum repetitions). Additionally, a study³¹ controlled workload using a maximum repetition (1RM) test. In this trial, the target training intensity was 50% of the 1RM. Most interventions^{29,30,32-34} had a 3-times per week frequency; two^{33,38} did not report. The series and repetitions varied widely between studies. Two^{27,33} studies adopted in their exercise routine two series of eight repetitions (2x8), while other interventions reported 3x15^{31,34}, 1x15^{22,37}, 2x15³², and 3x10³³. Session durations ranged from thirty^{22,30,32,34,35} and an article³¹ did not provide this data. All studies used dumbbells, elastic bands, or shin guards during the strength training protocols and all patients who were part of the intervention group were supervised by trained professionals (physical therapists or exercise science professionals).

Four articles^{22,36-38} combined aerobic exercise on a cycle ergometer and strength training in the same training session. This training method proved to be effective in increasing the distance covered in the 6MWT, on average, by 67.4 meters post-intervention (Figure 2B). The four studies included thirty minutes of cycling, but only three reported intensities: 60-75% of HRmax³⁶ and between 13 and 15 at the Borg scale^{22,37}. Two studies started the sessions with strength exercise^{22,38}, with the first²² completed the session duration with another ten minutes of strength training for upper and lower limbs. Because this trial reported two different intervention protocols (strength and combined exercise) that met the eligibility criteria it was added twice in meta-analysis. The second intervention³⁸ performed exercises for lower limbs with 3x12 repetitions with intensity at 60% of three repetitions maximum (3RM). The third combined training-study³⁷ prescribed exercises for upper and lower limbs and session ended with thirty minutes of aerobic exercise on a cycle ergometer. The fourth study³⁶ divided 30 minutes of

aerobic and strength training, However, neither article^{36,37} provided details on the intensity and volume of each session.

Methodological quality

The methodological quality of the studies included in this review showed an average of 6.21 (± 0.97) out of ten possible points, receiving the classification of high quality⁴⁰ (Table 2).

Table 2. Methodological quality of the included studies, according to the PEDro scale.

Estudo, ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Bohm et al. 2014	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	5
Cardoso et al. 2019	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	7
Cheema ^a et al. 2007	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Cheema ^b et al. 2007	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	5
DePaul et al. 2002	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Dobsak et al. 2011	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Fernandes et al. 2019	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	7
Groussard et al. 2015	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	5
Huang et al. 2020	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	6
Jamshidpour et al. 2019	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	5
Lião et al. 2014	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	4
Orcy et al. 2012	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7
Pellizzaro et al. 2012	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Rosa et al. 2018	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Segura-Orti et al. 2019	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	7
Segura-Orti ^a et al. 2009	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	7
Segura-Orti ^b et al. 2008	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Valle et al. 2017	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Wu et al. 2014	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6

1= eligibility (item not scored); 2=Random allocation; 3=blinded allocation; 4=similar characteristics between groups at the baseline; 5=blinded subject; 6=blinded therapist; 7=blinded evaluator; 8= Measures of a primary outcome (85% of participants); 9= analysis of intention to treat; 10= comparison between groups on a primary outcome; 11= central tendency and variability of at least one variable

Considering that only RCT were included, methodological quality based on the PEDro scale, the overlapping of most confidence intervals, and the pooled analysis providing robust effect, our findings have moderate certainty according to the GRADE recommendations. We highlighted the different types of intradialytic exercise as one feature that might limit direct comparison among studies (supplementary material).

Effect of intradialytic exercise on functional capacity measured using the 6MWT: Nineteen studies were included to estimate the effect of intradialytic exercise on functional capacity in 6MWT. The combined effect showed that intradialytic

physical exercise was more effective in functional capacity compared to the control group (usual care, walking orientation, stretching, electro-stimulation, virtual game system) in the post-intervention (WMD 43 meters, 95% CI 29.4 to 56.6 $I^2 = 58.5\%$, 19 studies, $n = 632$) and at the baseline (mean of 423.3 meters) of these patients. No publication bias was detected (Egger's coefficient=-2.14; 95%CI: -4.40 to 0.12; $p=0.061$).

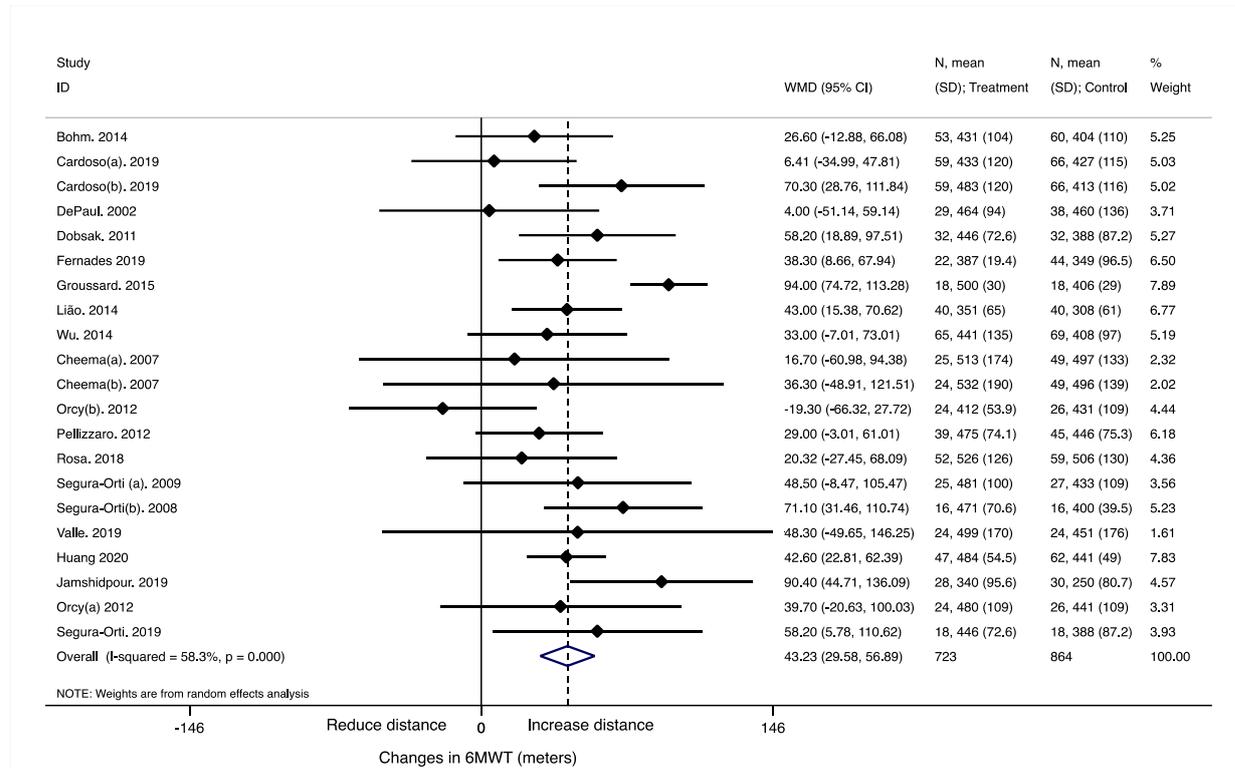


Figure 2. Forest plot of the effect of intradialytic exercise training on changes in 6-minute walking test (6MWT). CI confidence interval, WMD: Weighted mean difference, SD: standard deviation.

Subgroup analyses

In summary, intradialytic physical exercise were able to increase distance covered during the 6MWT in adults over all subgroups. Clinical and epidemiological characteristics were similar enough to allow the use of the information for an indirect comparison. Further, participants' age, training protocol, session duration and intervention length might be associated with the high heterogeneity found.

The heterogeneity was reduced to low and non-significant levels among interventions that used strength ($I^2=23.6\%$; $p=0.241$) or combined training ($I^2=19.9\%$; $p=0.290$), lasted more than 12 week ($I^2=0.0\%$; $p=0.758$), with sessions longer than 30 minutes ($I^2=39.0$; $p=0.146$), and high methodological quality according to the PEDro ($I^2=30.3\%$; $p=0.149$).

The subgroup analysis showed that all the intervention models studied improved the result in 6MWT, promising increases in the average distance covered by 53.2 meters [(95% CI 31.9 to 74.5), $I^2 = 19.9\%$, 4 trials, $n = 117$ covered], 44.5 meters [(95% CI 22.3 to 66.7), $I^2 = 73\%$, 9 trials, $n = 377$] and 30.7 meters [(95% CI 10

to 51.3), $I^2 = 24.3\%$, 8 trials, $n = 299$] among patients who performed the combination of exercises (strength and aerobic), only low to moderate intensity aerobic exercise and only strength exercises respectively (Table 3A).

Meta-regression

Meta-regression were conducted in order to access the source of heterogeneity in the effect size of exercise training in 6MWT as shown in Table 3B. First, univariate analyses revealed that the magnitude of the effect of exercise interventions on 6MWT is higher in older samples. Further, the multivariate model exposed that age and sample size explained 100% of the variance in 6MWT. The model also showed that older sample were associated with stronger magnitude of the effect in 6MWT induced by intradialytic exercise.

Table 3A. Subgroup analyses from a random-effect meta-analysis shown as mean difference with 95% CIs on walking distance stratified by studies characteristics and quality.

Variables	Interventions	Participants	WMD (95%CI)	p-value ¹	I ² (%)	p-value ²
Type of training						
Aerobic	9	433	44.4 (22.2 to 66.6)	<0.001	73.3	<0.001
Strength	8	296	31.1 (9.3 to 52.29)	0.034	23.6	0.241
Combined	4	136	53.2 (31.9 to 74.6)	<0.001	19.9	0.290
Age (years)						
40-49	8	404	32.6 (17.2 to 48.0)	<0.001	32.5	0.168
50-59	6	224	37.8 (17.0 to 58.6)	<0.001	2.4	0.401
≥60	7	236	62.2 (25.6 to 98.7)	<0.001	59.3	0.022
Intervention duration (weeks)						
≤10	5	171	35.5 (5.3 to 65.8)	0.021	63.6	0.027
11-12	8	370	42.6 (14.5 to 70.7)	0.033	74.7	<0.001
>12	8	323	45.5 (32.3 to 58.7)	<0.001	0.0	0.758
Session duration (minutes)						
≥30	15	627	41.2 (24.2 to 58.1)	<0.001	64.8	<0.001
>30	6	237	46.7 (24.4 to 69.1)	<0.001	39.0	0.146
PEDro (score)						
5-6	9	405	52.1 (32.7 to 71.5)	<0.001	69.0	0.001
7-8	12	459	34.1 (17.3 to 50.8)	<0.001	30.3	0.149

Table 3B. Meta-regression analyses on changes in 6-minute walking test (6MWT) induced by intradialytic physical exercise in adults.

Model	k	Coefficient (95%CI)	Adjusted R ² (%)	I ² (%)	P-value
No covariates	21	4.19 (3.90 to 4.48)	-	58.45	<0.001
Univariate					
Age	21	0.03 (0.01 to 0.05)	40.7	38.55	0.005
Sample size	21	-0.03 (-0.01 to 0.00)	75.67	46.40	0.066
Frequency	21	0.26 (-0.74 to 1.26)	1.07	62.08	0.590
Session duration*	21	0.02 (-0.02 to 0.06)	1.70	60.48	0.043
Intervention length	21	-0.02 (-0.07 to 0.02)	34.55	60.29	0.256
Type of exercise	21		-48.73	59.69	0.949
Strength		0.08 (-0.96 to 1.11)			
Combined		-0.08 (-0.80 to 0.64)			
<u>PEDro</u> score	21	-0.04 (0.31 to 0.23)	-15.30	49.80	0.761
Baseline 6MWT	21	0.00 (-0.00 to 0.01)	-18.31	58.58	0.672
Multivariate					
Model	21		100.0	0.0	0.020
Age		0.03 (0.01 to 0.05)			
Sample size		0.00 (-0.03 to 0.02)			

* Aerobic and combined training: minutes per session; resistance training: sets x repetitions per exercise x number of exercises

Discussion

The results revealed in the present study indicated that aerobic, strength, or combined (i.e. aerobic and strength) intradialytic physical exercise is effective to increase the distance covered in the 6MWT in patients with CKD. Some systematic reviews and meta-analyses indicate that physical training performed in the first two hours of HD has benefits for patients' health, such as improvements in peak oxygen consumption and strength in addition to the improvement in health-related quality of life and reduction in depression symptoms, corroborating the findings of this investigation⁴¹⁻⁴³.

Functional capacity, measured by the 6MWT, is used as an independent predictor of mortality, with a lower score on this capacity being inversely associated with the risk of hospitalization in individuals with chronic diseases⁴⁴. This emphasizes the importance of regular measurement of this capacity through the 6MWT, considering its simple characteristics and low cost. The baseline analysis of the included studies showed an average distance covered in the 6MWT of 423.3 meters. These data showed that patients in the final stage of CKD had a lower average distance covered on the 6MWT than that presented by healthy adults with a similar age group, who had higher scores (566 meters)⁴⁵. CKD is associated with weakness, loss of muscle mass, and fatigue, that may be resulted from several factors such as hormonal imbalance, metabolic acidosis, electrolyte disturbance, malnutrition, depletion of ATP and glycogen, inadequate oxygen transport, and atrophy of muscle fibers. Together, these factors contribute intensely to a sedentary lifestyle, thus compromising cardiovascular health and increasing the risk of morbidity and mortality⁴⁶, which may explain the difference in the distance covered in the 6MWT.

A meta-analysis conducted by Bogataj et al.⁴⁷ examined the effect of exercise performed before, during, or after HD sessions on the distance covered during the 6MWT among CKD patients. The authors reported a greater effect size in the distance covered after combined training in the 6MWT (ES = 0.71) than aerobic (ES = 0.48) and strength (ES = 0.10) training, consistent with our findings. Furthermore, Clarkson et al.⁴⁸ found a positive effect of different training modes (aerobic, strength, electro-stimulation, respiratory and whole-body vibration) in the distance covered in the 6MWT (overall effect: 33.64 meters), regardless the type, consolidating the results found in the present meta-analysis.

The present meta-analysis presents a moderate classification according to the GRADE scale. The weaknesses of the included studies conditioned the limitations of our meta-analysis. Few articles showed blinding of evaluators, patients and therapists, while less than half (n = 9) exhibited secret allocation. In addition, most studies (73.4%) showed small samples in the intervention groups (<20 patients in one group). One study was not included because it did not provide the necessary data for the review. The present study indicates that regardless of the modality, intradialytic physical training significantly improves functional capacity measured by the 6MWT in patients with CKD undergoing HD. Our findings support the implementation of intradialytic physical exercise programs for patients in the final stage of CKD based on the exercise-induced improvement in functional capacity and general health.

REFERENCES

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733.
2. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial-burden, access, and disparities in kidney disease. *Brazilian J Nephrol*. 2019;41(1):1-9.
3. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. *Brazilian J Nephrol*. 2019;41(2):208-214.
4. Gonçalves FA, Dalosso IF, Borba JMC, et al. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peritoneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba–PR. *J Bras Nefrol*. 2015;37(4):467-474.
5. Valle FM, Valle PB, Barros AA, et al. Effects on 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*. 2019;29:1–7.
6. Jesus NM, Souza GF de, Mendes-Rodrigues C, Almeida Neto OP de, Rodrigues DDM, Cunha CM. Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis. *Brazilian J Nephrol*. 2019;41(3):364-374.
7. Najas CS, Pissulin FDM, Pacagnelli FL, Betônico GN, Almeida IC, Neder JA. Segurança e eficácia do treinamento físico na insuficiência renal crônica. *Rev Bras Med do Esporte*. 2009;15(5):384-388.
8. 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):478-490.
9. Liao M-T, Liu W-C, Lin F-H, 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).
10. Hristea D, Deschamps T, Paris A, et al. Combining intra-dialytic exercise and nutritional supplementation in malnourished older haemodialysis patients: Towards better quality of life and autonomy. *Nephrology*. 2016;21(9):785-790.
11. Li AM, Yin J, Yu CCW, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1057-1060.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, DG A, Group and the P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-269. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.
13. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713-721.
14. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust. J. Physiother*. 2002;48(1):43–49.
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guide- lines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 383–394.
16. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br Med J*. 2003;327(7414):557.

17. Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother.* 2020; 66(1):59
18. Borenstein M, Hedges L V, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis.* John Wiley & Sons; 2011.
19. Harbord RM, Higgins JP. Meta-regression in Stata. *Meta.* 2008;8(4):493-519.
20. Higgins JPT, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med.* 2004;23(11):1663-1682.
21. Cardoso RK, Araujo AM, Del Vecchio FB, et al. Intradialytic exercise with blood flow restriction is more effective than conventional exercise in improving walking endurance in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(1):91-98.
22. Orcy RB, Dias PS, Seus TLC, 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):235-243.
23. 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):1219-1229.
24. Dobsak P, Homolka P, Svojanovsky J, et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif Organs.* 2012;36(1):71-78.
25. Groussard C, Rouchon-Isnard M, Coutard C, et al. Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(6):550-556.
26. Wu Y, He Q, Yin X, He Q, Cao S, Ying G. Effect of individualized exercise during maintenance haemodialysis on exercise capacity and health-related quality of life in patients with uraemia. *J Int Med Res.* 2014;42(3):718-727.
27. Bohm C, Stewart K, Onyskie-Marcus J, Esliger D, Kriellaars D, Rigatto C. Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic outpatient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(10):1947-1955.
28. Fernandes AO, Sens YADS, Xavier VB, Miorin LA, Alves VLDS. Functional and respiratory capacity of patients with chronic kidney disease undergoing cycle ergometer training during hemodialysis sessions: a randomized clinical trial. *Int J Nephrol.* 2019; 37(1):98-105
29. Cheema A, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1594-1601.
30. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Randomized controlled trial of intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(4):574-584.
31. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese F V. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(2):189-197.
32. Rosa CS da C, Nishimoto DY, Souza GD e, et al. Effect of continuous progressive resistance training during hemodialysis on body composition, physical function and quality of life in end-stage renal disease patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2018;32(7):899-908.

33. Segura-Ortíz E, Kouidi E, Lisón JF. Effect of resistance exercise during hemodialysis on physical function and quality of life: randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* 2009;71(5):527.
34. Segura-Ortíz E, Rodilla-Alama V, Lisón JF. Physiotherapy during hemodialysis: results of a progressive resistance-training programme. *Nefrol Publ Of la Soc Esp Nefrol.* 2008;28(1):67.
35. Valle F, Valle Pinheiro B, Almeida Barros AA, 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.* 2019:1-7.
36. Huang M, Lv A, Wang J, et al. The effect of intradialytic combined exercise on hemodialysis efficiency in end-stage renal disease patients: a randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2020; May;52(5):969-976
37. Segura-Ortíz E, Pérez-Domínguez B, Ortega-Pérez de Villar L, et al. Virtual reality exercise intradialysis to improve physical function: A feasibility randomized trial. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29(1):89-94.
38. Jamshidpour B, Bahrpeyma F, Khatami M-R. 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.* 2019.
39. Park S, Kim JK, Choi HM, Kim HG, Beekley MD, Nho H. Increase in maximal oxygen uptake following 2-week walk training with blood flow occlusion in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(4):591-600.
40. Beardsley C, Škarabot J. Effects of self-myofascial release: a systematic review. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19(4):747-758.
41. Villanego F, Naranjo J, Vigara LA, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Nefrol Publ Of la Soc Esp Nefrol.* 2020.
42. 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.
43. Andrade FP, de Souza Rezende P, de Souza Ferreira T, Borba GC, Müller AM, Rovedder PME. Effects of intradialytic exercise on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-7.
44. Garvey C, Boylan AM, Miller DL, et al. Field walking tests in chronic respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):446-447.
45. Soares MR, de Castro Pereira CA. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-583.
46. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1655-1665.
47. Bogataj Š, Pajek M, Pajek J, Buturović Ponikvar J, Paravlic A. Exercise-Based Interventions in Hemodialysis Patients: A Systematic Review with a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2019; 9 (1): 43.
48. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 May 1;316(5): F856–72.

4.2 Artigo original não submetido:

**EFFECTS OF INTRADIALYTIC AEROBIC EXERCISE WITH PARTIAL
BLOOD FLOW RESTRICTION ON CORTISOL AND GROWTH HORMONES
OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

EFFECTS OF INTRADIALYTIC AEROBIC EXERCISE WITH PARTIAL BLOOD FLOW RESTRICTION ON CORTISOL AND GROWTH HORMONE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Short title: Blood flow restriction aerobic exercise during hemodialysis

Aline Machado Araujo¹; Rodrigo Kohn Cardoso¹; Rafael Bueno Orcy¹;
Maristela Böhlke²; Natan Feter^{1,3}; Matheus Pintanel Freitas⁴ Airton José
Rombaldi¹

¹ Post-graduation Program in Physical Education - Federal University of Pelotas, Brazil.

² Dialysis and Renal Transplantation Unit, Hospital São Francisco de Paula - Catholic University of Pelotas, Brazil.

³ School of Human Movement and Nutrition Sciences, The University of Queensland, Brisbane, Australia.

⁴ Department of Physical Education, Anhanguera Faculty of Pelotas, Brazil -

Corresponding author:

Aline Machado Araujo

Post-graduation Program in Physical Education

Federal University of Pelotas

Rua Luis de Camões 625 - Bairro Três Vendas

CEP: 96055-630 - Pelotas, Brazil

e-mail address: lynema21@yahoo.com.br

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) directly affects hormonal responses linked to protein metabolism. Despite the known benefits of exercise on the regulation of these hormones, the effects of exercise with partial blood flow restriction (PBFR) are unknown. This randomized controlled trial was designed to compare the effect of intradialytic aerobic exercise with or without PBFR on the plasma concentration of cortisol (CORT) and growth hormone (GH), among other outcomes. The study included 66 adult patients with CKD randomized into one of the following three groups: exercise using PBFR (PBFRG), conventional exercise (CEG) and control group (CG). The intervention lasted 12 weeks, with the application of 20-minute intradialytic exercise sessions, three times a week on alternate days. GH and CORT levels were assessed before and after the intervention period. The plasma concentration of GH and CORT were not different in the intragroup or intergroup analyzes at any time (pre- and post intervention). In addition, there was no difference in the interaction between groups vs time in GH. In contrast, the levels of the hormone CORT showed a significant difference in the interaction between groups vs time ($p < 0.01$), showing an increase in the concentrations of this hormone (+ 25%, effect size of 0.20) in the PBFRG in comparison CEG and CG, despite remaining within normal limits. In conclusion, among patients with CKD, intradialytic aerobic exercise with PBFR, compared to conventional exercise or no exercise, caused a significant increase in plasma CORT levels, keeping these levels within parameters, presenting potential to improve physical and mental health of patients on HD.

Keywords: Chronic Renal insufficiency; exercise; aerobic training; Renal Dialysis; physiology; hormones.

Trial registration: The study protocol was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials, under the number RBR-8T2P2M.

Introduction

According to recent evidence, chronic kidney disease (CKD) affects around 850 million people worldwide¹. In Brazil, about 130,000 people were undergoing renal replacement therapy through hemodialysis (HD) in 2019^{2,3}. Several studies have described the negative impact of CKD and HD on patient's musculoskeletal and cardiorespiratory systems, decreasing functional capacity⁴⁻¹⁰, mainly due to sarcopenia¹¹.

The chronic inflammatory status promoted by CKD contributes to exaggerated increases in plasma cortisol (CORT) levels (20 µg/dL or above), which is associated with higher mortality in patients on hemodialysis¹³. Additionally, uremia promotes cellular resistance to growth hormone (GH), which is responsible for protein metabolism control¹⁴. There is scant evidence¹⁵ about the effect of intradialytic exercise on CORT levels, however, it is already established that exercise brings benefits to the CKD patients' health, leading to improvements in psychological, functional and physiological parameters¹⁶⁻²⁰ such as an increase in levels of anabolic hormones (IGF-1 and GH)²¹.

Exercise with partial blood flow restriction (PBFR), characterized by the application of a special cuff to the proximal third of the exercised limbs, has been suggested as an option to optimize the chronic effects of exercise²²⁻²⁴. PBFR exercise uses low-intensity loads, such as 50-60% of the maximum heart rate (HR_{max}) and 40% of the maximum oxygen consumption (VO_{2max}), but promotes similar benefits to conventional exercise (without using PBFR) with high-intensity loads regarding muscle strength, resistance, protein synthesis, hypertrophy²⁵⁻²⁷ and GH levels²⁸. For this reason, PBFR training could be an alternative for HD patients, whose frailty makes it difficult to perform exercises at intensities high enough to maximize the beneficial effects.

Considering the information exposed above, this study aims to verify the chronic effects of light to moderate continuous intradialytic PBFR exercise on plasma CORT and GH levels, among other outcomes, in CKD patients on hemodialysis.

Methods

Study design: This is a randomized, controlled, open and phase III clinical trial, with the objective of verifying the effects of continuous mild to moderate physical exercise with and without the use of PBFR on plasma levels of CORT and GH hormone. The subjects who composed the sample were randomized into one of the following groups: 1- exercise with PBFR (PBFRG); 2- conventional exercise (CEG); and 3 - control group (CG). This study is part of a research consortium that collected other outcomes, which were published previously^{25, 29}.

Sample size calculation: The sample calculation considered 80% power, 5% error, taking into account the following means (\pm standard deviations) of 560 (\pm 91) ug/dL (pre-intervention) and 455 (\pm 127) ug/dL (post-intervention) for CORT, and 16.1 (\pm 4.9) ng/mL (pre-intervention) and 21.6 (\pm 8.1) ng/mL (post-intervention) for GH according to previous studies^{30,31}. The calculation resulted in a minimum sample size of 54 patients divided into three groups. Considering the fragility of patients with CKD, we added at least 20% to the number of subjects calculated to compensate for loss of follow-up.

Participants and randomization: The intervention was carried out in the city of Pelotas, southern Brazil, from June to September 2017. The sample consisted of CKD patients undergoing HD treatment at the Dialysis and Kidney Transplant Unit from a University hospital.

The inclusion criteria were to present kidney failure, 18 years or older, and on HD for at least the three months. Those who presented a former diagnosis of coronary artery disease, musculoskeletal limitation, history of deep vein thrombosis, cancer, complications such as hospitalization or infections, and those previously included in a structured exercise program were excluded.

After reviewing the medical records of the patients, all those who met the inclusion criteria were invited to participate in the study. Demographic, health-related, anthropometric and nutritional variables of the sample were collected. The subjects regularly maintained three weekly HD sessions for approximately four hours each, using a biocompatible polysulfone dialyzer (Fresenius F series, Fresenius Medical Care North America, Waltham, MA, USA). Nutritionists monitored the diet of all participants, and the quality and

quantity of food did not differ between either the two moments (pre-intervention and post-intervention) or groups.

Randomization was performed by generating random numbers in the Stata software, version 15.1 (College Station, TX: StataCorp LLC), by a researcher blinded to the study. Randomization was performed in blocks, according to the dialysis shifts. In each block, the first listed patient was assigned to PBFGR, the second to CEG, and the third to CG, and so on. The study protocol was submitted to the local Ethics Committee and approved under number 2,036,385. The study protocol was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) with the identification code RBR-8T2P2M.

Intervention: The intervention was carried out for 12 weeks, three times a week, but not on consecutive days, for 20 minutes each. The exercise was performed using a cycle ergometer (O'Neal, TP320). The device presented electrical control, and the load was expressed in watts. The device was adapted to the HD chair, allowing correct pedaling biomechanic³² (the relative knee angle was kept between 150-155 degrees). The load in watts was recorded every five minutes.

The training periodization was suggested by the American College of Sports Medicine (ACSM)³³ as follows: mesocycle 1 (weeks 1 to 6): the load should reach from 60% to 63% of maximum heart rate (HR_{max}), which characterizes low-intensity exercises. Mesocycle 2 (weeks 7 to 12): the load should reach from 64% to 76% of HR_{max} , representing moderate-intensity exercise. Heart rate (HR) was monitored using Model F1, Polar™ (Kempele, Finland). The HR calculation was based on the Nes³⁴ formula, used to estimate target training zones. Patients using beta-blockers had the necessary HR adjustments based on a previous study from Godoy³⁵. Blood pressure recording and control were performed every 15 minutes, using a conventional aneroid sphygmomanometer (Tycos, Welch Allyn, NW).

For those who participated in the intervention using PBFGR, a 6 cm width inflatable band was positioned on the proximal third of the thighs (inflator Hokanson DS400 and cuff Hokanson SC5). The band was inflated to restrict 50% of the arterial blood flow according to the patients' thigh circumference, as previously proposed²⁷. The following pressures were used, according to the thigh circumference: from 45 to 50.9 cm: 100 mmHg; 51 to 55.9 cm: 130 mmHg;

56 to 59.9 cm: 150 mmHg; 60 cm or more: 180 mmHg. The same PBFR was maintained during the intervention period.

Evaluation of Outcomes: Blood sampling and biochemical analysis: a trained nurse collected 10 mL of blood directly from the intravenous fistula used in HD and distributed in Vacutainer tubes, 5 mL in the tube with anticoagulant (EDTA) and 5 mL in the tube with clot activator, both were kept frozen at -80°C. CORT and GH hormones were analyzed using commercial kits Antibodies® and Biocompare® respectively, both using ELISA technique, and expressed in ug/dL and ng/mL, respectively. Hormones were measured at baseline and again 48 hours after the last exercise session - at the end of the 12th week of intervention when patients returned to the next HD session. Data collection occurred 48 hours after the last exercise session, as a result of the difficulty in gathering all subjects, since many lived in other cities and to prevent the acute effects of the last exercise session on hormone levels.

Body composition assessment: fat mass was estimated using a multi-frequency bioelectrical impedance device (Quadscan4000, Bodystat®) according to the recommendations and protocol previously published by Kyle et al. (2004). Patients were instructed to abstain from physical exercise, use of body lotion, alcohol, coffee, tea and energy drinks for 12 hours before the evaluation and to maintain a four-hour fast. The evaluation was performed with the patient in the supine position, arms at 30° with the trunk and legs 45° apart from each other. The electrodes were placed at least 5 cm apart from each other, on skin previously cleaned with alcohol. The analysis of body composition was performed 20 to 30 minutes after the hemodialysis session. The fat percentage was estimated using an appropriate equation. Body mass and height were measured with a Filizola digital electronic anthropometric scale with 0.1 kg resolution, properly calibrated, and a resolution scale of 0.1 cm. From these variables, the body mass index (BMI; kg/m²) was calculated according to WHO (1995). The analysis of body composition was done at the beginning and within one week after the intervention period.

Statistical analysis: Generalized Estimation Equations were used for statistical analysis. This method estimates regression coefficients and standard errors with normal and non-normal sample distributions, measuring the difference in the average population response among the groups, including the

relationship between the response variable and predictor variables. The statistical software SPSS 20.0.0 was used and an alpha error of less than 5% was adopted to be considered significant.

Results

At the time of randomization, 124 patients were treated for HD at the hospital and 56 were excluded for not meeting the inclusion criteria. Among those randomized, 56 completed the intervention protocol (CG = 20, CEG = 18, and PBFRG = 18 patients), as illustrated in Figure 1. Adherence to CEG and PBFRG was at least 80%. The subjects presented a mean of 52.4 (± 15.7) years and BMI of 26.0 (± 3.2) kg/m². The characteristics of the sample are described in table 1, according to each intervention group. The mean pressure applied for PBFRG was 109.55 (± 13.03) mmHg and was constantly supervised by a professional so that the pressure remained within the previously stipulated parameters, during the training session. No adverse events related to training protocols (such as hypotension, hypertensive episodes, rhabdomyolysis, thrombotic disease, or musculoskeletal injury) occurred during the intervention period.

Regarding hormones, there were no significant differences at baseline between groups, both for CORT ($p = 0.42$) and GH ($p = 0.45$) (Table 2). Figures 2 and 3 describe the results of GH and CORT hormones, respectively, before and after the intervention, between and within groups. Regarding to GH, no significant differences were found between the pre and post-intervention ($p = 0.82$), between groups ($p = 0.33$) and intragroup ($p = 0.64$). The same was observed for the CORT when analyzed before and after the intervention ($p = 0.53$) and between groups ($p = 0.45$). However, the group vs time interaction in PBFRG patients showed a notable difference ($p < 0.01$), with a 25% increase in hormone levels and an effect size of 0.20 (Table 2). There was no difference in the percentage of body fat (CG: 36.89 \pm 9.64 to 38.57 \pm 8.58; CEG: 32.29 \pm 9.38 to 35.71 \pm 9.13; PRBFG: 31.93 \pm 8.50 to 32.24 \pm 8.16; $p = 0.57$).

The effects of the intervention on the functional capacity and muscle strength were published elsewhere²⁵.

Discussion

The present study evaluated the effect of 12 weeks of low to moderate-intensity continuous intradialytic exercise, with or without PBF, on plasma CORT and GH concentrations. It reveals a significant increase in CORT levels (25%) only in the PBF (7.26 ug/dL to 9.78 ug/dL, $p = 0.0006$). There was no difference in the change in GH between groups.

Given the novelty of the adopted intradialytic intervention protocol, it was necessary to interpret the findings in comparison with other populations and / or training models. CORT and GH play important roles in the human organism, and concentration imbalances may be harmful to health. CORT in supraphysiological concentrations may increase visceral fat depots, protein catabolism, decrease protein synthesis, and induce depression³⁶⁻³⁹. On the other hand, GH deficit may cause an increase in total fat mass, a decrease in lean and bone mass, and in cardiac function, as well as an increase in the prevalence of cardiovascular risk factors⁴⁰. In this study, CORT and GH were within the normal range at the baseline, unlike previous studies in CKD patients^{13,41,42}. According to Afsar et al.⁴³, age and BMI are correlated with CORT plasma levels. Therefore, this disagreement may be due to patients included in aforementioned studies were older (64.9 ± 2.0 years⁴¹ and 61.9 ± 14.1 years⁴²) and presented higher BMI (27.3 ± 2.1 ⁴⁴ kg/m^2 and 27.5 ± 5.1 ⁴³ kg/m^2) when compared to the patients allocated in the present study (52.4 ± 15.7 years and 26.0 ± 3.2 kg/m^2).

The increase in CORT levels in the PBF found in the present study corroborates findings from previous publications. A randomized clinical trial⁴⁵ conducted in England with 85 women who had undergone surgery, chemotherapy, and radiotherapy for breast cancer, found a significant increase in CORT levels (5.5%, $p=0.03$) in the exercised group when compared with the control group (without exercise) after a six-month intervention training with aerobic and muscle strengthening exercises. The authors concluded that there was a reduction in depressive symptoms and normalization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis since this hormone presented low levels at baseline.

It is important to highlight that the increase in plasma CORT levels in the present study did not characterize hypercortisolism since the concentration remained within the normal reference values (5 to 25 ug/dL in the morning and $<10\text{ug/dL}$ throughout the day)⁴⁶. This is a positive finding, as there is evidence

that increases in the hormone levels within the normal range provide health benefits¹⁶, a factor is known as the CORT paradox. Studies have shown that increases in CORT due to acute and chronic stress generated by physical exercise^{47,48} in healthy people and athletes presented several benefits have several benefits. Among them are promoted increased lipolysis, improved liver gluconeogenesis and blood glucose, improved memory/cognition, increased structural plasticity and function in the brain, also increasing the dopamine levels (pleasure neurotransmitter) in the medial prefrontal cortex^{17,49}, helping to treat depression¹⁷, which is of paramount importance for HD patients, since depression is very common in this population^{50,51}.

Another effect related to the secretion of CORT from physical exercise is the inhibition of the activation of lymphocytes (mainly T lymphocyte)¹⁶, which contributes to immunosuppression, having a potent anti-inflammatory effect, going against the pro-inflammatory actions signaled by interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) cytokines, commonly elevated in patients on HD⁵¹.

Findings on CORT showed in the present study may be related to the greater metabolic accumulation generated by higher local stress. This is a consequence of muscle contractions performed under hypoxemic conditions inherent to training with PBF, stimulating the subsequent increase in anabolic growth factors, producing greater recruitment of fast-twitch fibers, and presenting a higher hormonal response⁵².

Regarding GH, no significant differences were found, neither between the moments (pre- to post-intervention) nor among groups. This finding corroborates the study from Hambrecht et al.⁵², who reported no change in GH levels in patients with chronic heart failure and deficiency of this hormone after 24 weeks of aerobic training with 10-minute sessions (4-6 times a day) of twice a week hospital exercise, followed by six months of 20 minutes/day training at home, at an intensity of 70% of VO₂peak.

Waters et al.⁵³, however, found an increase in GH concentration in subjects with metabolic syndrome exposed to 16 weeks of high and low-intensity aerobic exercise, when compared with a group that did not exercise. These authors also reported a decrease in body fat, which may reduce resistance to GH, change that was not observed in our study.

Studies evaluating the chronic effects of physical exercise with PBFR on GH are scarce and presented heterogeneous findings. Shimizu et al.⁵⁴ found an increase in plasma GH levels (from 0.9 ± 0.7 ng/mL to 3.1 ± 1.3 ng/mL) in 40 healthy elderly people with a mean age of 71 years exposed to four weeks of low-intensity strength training (20% of 1RM). Such an effect could be explained by the high production of metabolic by-products by exercised muscle and by the metabolic acidosis resulting from PBFR²⁸. Another trial, with a methodology similar to the present study, found no change in serum GH concentration in healthy adult men exposed to 36 sessions of low-intensity aerobic exercise with RPF (from 120 mmHg to 160 mmHg)⁵⁵, corroborating our findings.

Inherent characteristics to CKD - nutritional changes, abnormalities in the GH/IGF-1 axis, metabolic acidosis, renal osteodystrophy, age, disease severity, and treatment modality⁵⁶ - significantly influence GH levels. Therefore, the intensity and/or volume of exercise used in the present study was probably not sufficient to produce the metabolic stress needed to stimulate additional GH secretion in this population.

The methodological robustness, the low number of sample losses, the originality of the study, as well as the originality of the research, can be highlighted as strengths of the present study. As the main limitation of the present study, it is important to mention that the lack of control for the time on HD variable in the statistical analyzes performed may have impacted the results.

Conclusion

The results of the present study suggest that continuous low to moderate intensity intradialytic aerobic exercise with PBFR provides an increase in plasma GH levels in patients with CKD, however, maintaining these levels within normal parameters. This increase has the potential to improve the physical, mental and inflammatory profile. However, the clinical implications of this hormonal change need to be further investigated.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001 (NF).

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *Jama*. 2019;322:1294–304.
2. Sesso R, Lugon JR. Global Dialysis Perspective: Brazil. *Kidney360* [Internet]. 2020;1:216 LP – 219. Available from: <http://kidney360.asnjournals.org/content/1/3/216.abstract>
3. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Brazilian J. Nephrol*. 2019;41:208–14.
4. de Souza Terra F, Costa AMDD, de Figueiredo ET, de Moraes AM, Costa MD, Costa RD. As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise. *Rev. da Soc. Bras.* 2010;8:87.
5. Medeiros RH, Pinent CE da C, Meyer F. Aptidão física de indivíduo com doença renal crônica. *J. bras. nefrol*. 2002;81–7.
6. Adams GR, Vaziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *Am. J. Physiol. Physiol*. 2006;290:F753–61.
7. Duarte PS, Miyazaki MCOS, Ciconelli RM, Sesso R. Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF TM). *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2003;49:375–81.
8. Hemodialysis M. Avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2008;30:40–7.
9. Dall’Ago P, Chiappa GRS, 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;47:757–63.
10. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002;166:1491–7.
11. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am. J.*

- Nephrol. 2007;27:279–86.
12. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1128S-1132S.
 13. Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Egido J, Lindholm B, Mahillo I, Carrero JJ, et al. Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2014;82:247–56.
 14. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am. J. kidney Dis.* 2003;42:295–302.
 15. Fuhro MI, Dorneles GP, Andrade FP, Romão PRT, Peres A, Monteiro MB. Acute exercise during hemodialysis prevents the decrease in natural killer cells in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2018 Mar;50(3):527-534
 16. Segura-Ortí E, Rodilla-Alama V, Lisón JF. Physiotherapy during hemodialysis: results of a progressive resistance-training programme. *Nefrol. Publ. Of. la Soc. Esp. Nefrol.* 2008;28:67.
 17. 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;12:254–63.
 18. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD. Intradialytic versus home based exercise training in hemodialysis patients: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol.* 2009;10:2.
 19. Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, Catizone L, Mandini S, Sofritti O, et al. Exercise training and endothelial progenitor cells in haemodialysis patients. *J. Int. Med. Res.* 2009;37:534–40.
 20. Masuda R, Imamura H, Mizuuchi K, Miyahara K, Kumagai H, Hirakata H. Physical activity, high-density lipoprotein cholesterol subfractions and lecithin: cholesterol acyltransferase in dialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 2009;111:c253–9.
 21. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2005;20:1429–37.

22. Manini TM, Clark BC. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2009;37:78–85.
23. Cook SB, Brown KA, DeRuisseau K, Kanaley JA, Ploutz-Snyder LL. Skeletal muscle adaptations following blood flow-restricted training during 30 days of muscular unloading. *J. Appl. Physiol.* 2010;109:341–9.
24. Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG, Neves Jr M, et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sport. Exerc.* 2012;44:406–12.
25. Cardoso RK, Araujo AM, Orcy RB, Bohlke M, Oses JP, Del Vecchio FB, et al. Effects of continuous moderate exercise with partial blood flow restriction during hemodialysis: A protocol for a randomized clinical trial. *MethodsX.* 2019;6:190–8.
26. Park S, Kim JK, Choi HM, Kim HG, Beekley MD, Nho H. Increase in maximal oxygen uptake following 2-week walk training with blood flow occlusion in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;109:591–600.
27. Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, Thiebaud RS, Abe T, Larson RD, et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. *Muscle Nerve.* 2015;51:713–21.
28. Patterson S, Leggate M, Nimmo M, Ferguson R. Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012;113.
29. Cardoso RK, Araujo AM, Del Vecchio FB, et al. Intradialytic exercise with blood flow restriction is more effective than conventional exercise in improving walking endurance in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(1):91-98.
30. Irving BA, Weltman JY, Patrie JT, Davis CK, Brock DW, Swift D, et al. Effects of exercise training intensity on nocturnal growth hormone secretion in obese adults with the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:1979–86.
31. Grandys M, Majerczak J, Kulpa J, Duda K, Rychlik U, Zoladz JA. The importance of the training-induced decrease in basal cortisol concentration in the improvement in muscular performance in humans.

- Physiol. Res. 2016;65.
32. Burke ER, Pruitt AL. Body positioning for cycling. 2^a ed. Champaign: Human Kinetics. 2003. 92p.
 33. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 2011;43:1334–59.
 34. Nes BM, Janszky I, Wisløff U, Støylen A, Karlsen T. Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2013;23:697–704.
 35. Godoy M (1997) International consensus on cardiovascular rehabilitation (chronic phase). *Braz Arc Cardiology.* 1997;69.
 36. Abraham S, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity.* 2013;21:E105–17.
 37. Gerber M, Jonsdottir IH, Kalak N, Elliot C, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, et al. Objectively assessed physical activity is associated with increased hair cortisol content in young adults. *Stress.* 2013;16:593–9.
 38. Heaney JLJ, Phillips AC, Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:341–9.
 39. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009;10:397–409.
 40. Ives SJ, Norton C, Miller V, Minicucci O, Robinson J, O'Brien G, et al. Multi-modal exercise training and protein-pacing enhances physical performance adaptations independent of growth hormone and BDNF but may be dependent on IGF-1 in exercise-trained men. *Growth Horm. IGF Res.* 2017;32:60–70.
 41. Fuhro MI, Dorneles GP, Andrade FP, Romão PRT, Peres A, Monteiro MB. Acute exercise during hemodialysis prevents the decrease in natural killer cells in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2018;50:527–34.
 42. Armaly Z, Farah J, Jabbour A, Bisharat B, Abd-El Qader A, Saba S, et al.

- Major depressive disorders in chronic hemodialysis patients in Nazareth: identification and assessment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012;8:329.
43. Afsar B. The relationship of serum cortisol levels with depression, cognitive function and sleep disorders in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Psychiatr. Q.* 2014;85:479–86.
 44. Capuci HH. Efeitos nutricionais e imunológicos de um programa de exercício aeróbio intradialítico em portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado. 2017;
 45. Saxton JM, Scott EJ, Daley AJ, Woodroffe MN, Mutrie N, Crank H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R39.
 46. Silva BCC, Baruqui Júnior AM, Barbosa VE, Pena GPM, Campos MH de F, Ramos AV, et al. Doença de cushing subclínica: relato de três casos e revisão da literatura. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007;51:625–30.
 47. Thomas NE, Leyshon A, Hughes MG, Davies B, Graham M, Baker JS. The effect of anaerobic exercise on salivary cortisol, testosterone and immunoglobulin (A) in boys aged 15–16 years. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009;107:455.
 48. Skoluda N, Dettenborn L, Stalder T, Kirschbaum C. Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:611–7.
 49. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* 2003;24:151–80.
 50. Nifa S, Rudnicki T. Depressão em pacientes renais crônicos em tratamento de hemodiálise. *Rev. da SBPH.* 2010;13:64–75.
 51. Silva FOC da, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev. Bras. Cineantropometria Desempenho Hum.* 2011;13:320–8.
 52. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Erbs S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression

- in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005;12:401–6.
53. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008;63:536–41.
 54. Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, Matsumoto T, Kamiya K, Kato M, et al. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016;116:749–57.
 55. Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:1460–6.
 56. Zheng Z, Tummala P, Oh J, Schaefer F, Rabkin R. Chronic uremia attenuates growth hormone–induced signal transduction in skeletal muscle. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15:2630–6.

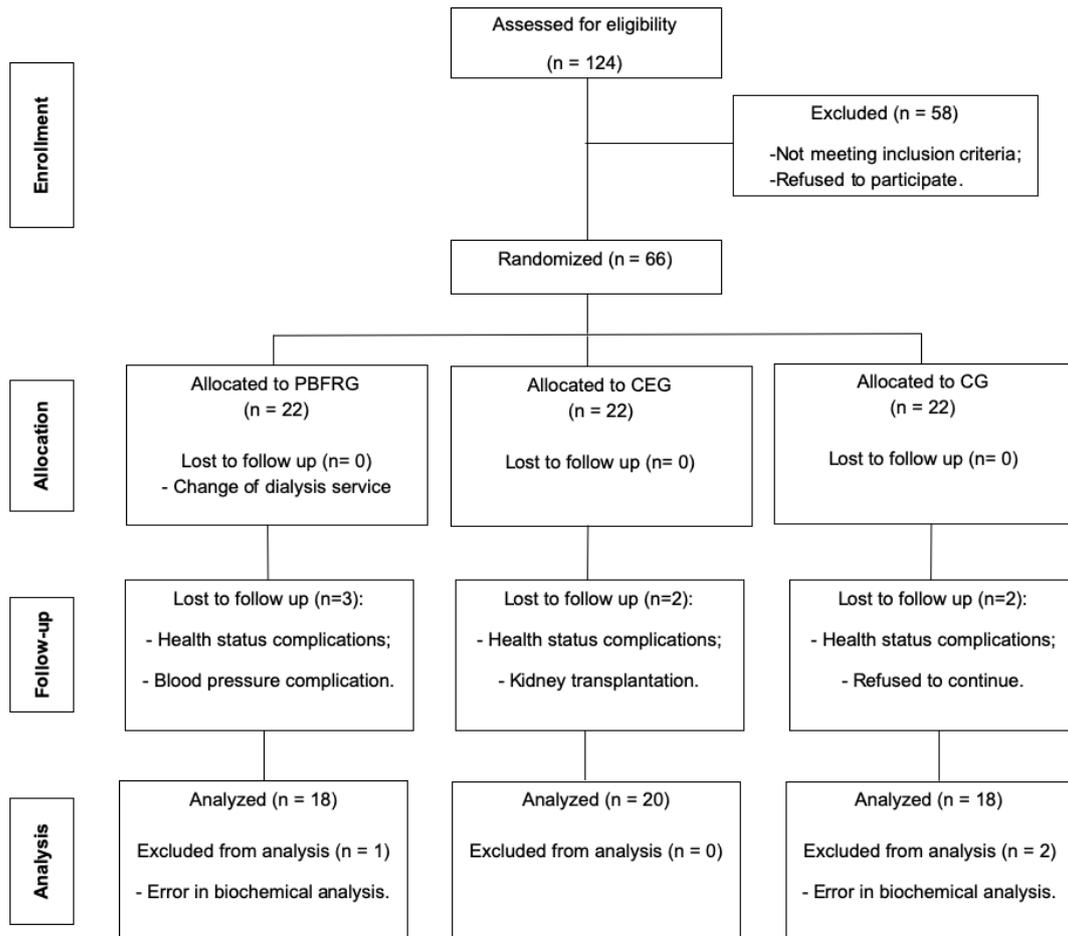


Figure 1 - Sample template for the CONSORT diagram showing the flow of participants through each stage of a study. PBFGR: Partial Blood Flow Restricted Group; CEG: Conventional Exercise Group; CG: Control Group.

Table 1 - Baseline characteristics of the sample.

	PBFRG	CEG	CG
Age, years (mean \pm SD)	49.4 \pm 15.9	59.8 \pm 16.1	48.2 \pm 13.6
Hemodialysis vintage, months (Median and range)	54 (5 – 156)	24 (5 – 96)	36 (3 – 213)
Sex, n (%) male	9 (47.4)	11 (57.9)	9 (45.0)
White Skin color	9 (47.4)	13 (68.4)	15 (75.0)
Body mass index, n(%)			
Normal	8 (44.5)	9 (45)	8 (44.5)
Overweight	7 (38.9)	6 (30)	6 (33.3)
Obese	3 (16.6)	5 (25)	4 (22.2)
Blood pressure, mm/Hg (mean \pm SD)			
Systolic	140.5 (23.2)	151.1 (23.5)	152.2 (19.6)
Diastolic	88.4 (17.4)	86.8 (16.0)	90.0 (17.1)
Diabetes, n (%)	5 (26.3)	7 (38.9)	6 (30.0)

PBFRG: Partial Blood Flow Restricted Group; CEG: Conventional Exercise group; CG: Control Group.

Table 2 - Changes in serum biomarkers from baseline to 12-week follow-up in patients with kidney chronic disease on hemodialysis.

Biomarkers	CG		CEG		PBFGR		P ^a value
	Baseline	Post-training	Baseline	Post-training	Baseline	Post-training	
CORT (ug/dL)	10.69 (0.12-20.4)	8,76 (0.12– 20.4)	8.61 (0.05 – 13.3)	9.38 (5.2 – 19.3)	7.26 (0.12 – 13.3)	9.78 (4.41 –22.3)*	0.006
Between group differences	-		-0.24 (1.09)		0.10 (1.22)		
95% CI	-		-2.84 – 2.36		-2.83 – 0.03		
Effect size	-		0.16		0.2		
GH (ng/mL)	1.57 (0.10 –10.72)	1.64 (0.09 – 6.92)	1.55 (0.02 – 4.93)	0.98 (0.02 – 3.69)	1.88 (0.02 – 8.25)	1.30 (0.08 – 4.92)	0.45
Between group differences	-		-0.65 (0.49)		-0.33 (0.55)		
95% CI	-		-1.81 – 0.51		-1.66 – 1.00		
Effect size	-		0.43		0.20		

GH: Growth Hormone; CORT: Cortisol; PBFGR: Blood flow restricted group; CEG: conventional exercise group; CG: control group; CORT and GH expressed as median (range). Generalized Estimation Equations were used for statistical analysis. P^a Values are for the interaction between moments and intervention. *P < 0.05 for intra-group comparison between pre-intervention and post-intervention. Between group differences refer to differences related to the CG expressed in median (standard error)

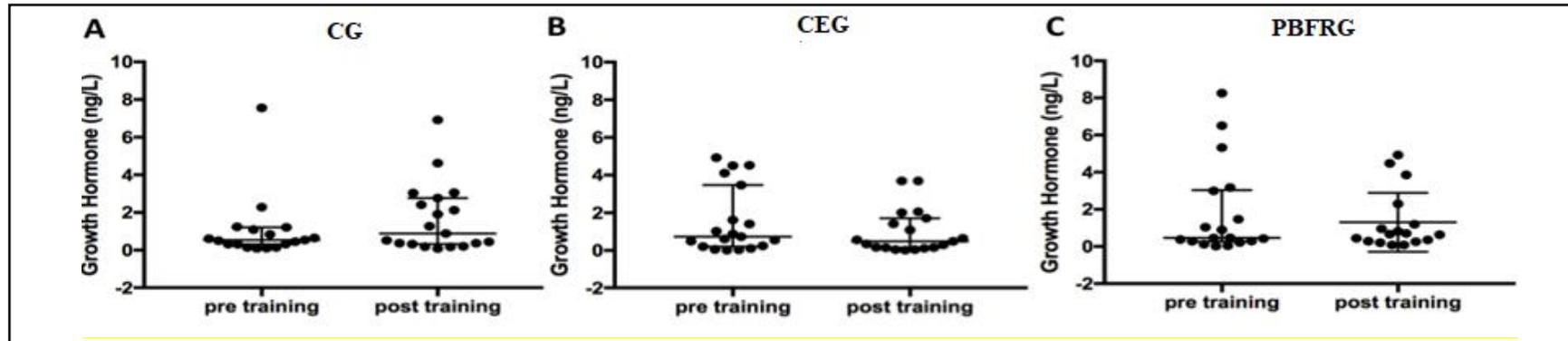


Figure 2. A: Difference in plasma growth hormone (median/IQR) before and after training in control (CG), B: conventional training (CEG); and C: partial blood flow restriction group (PBFGR).

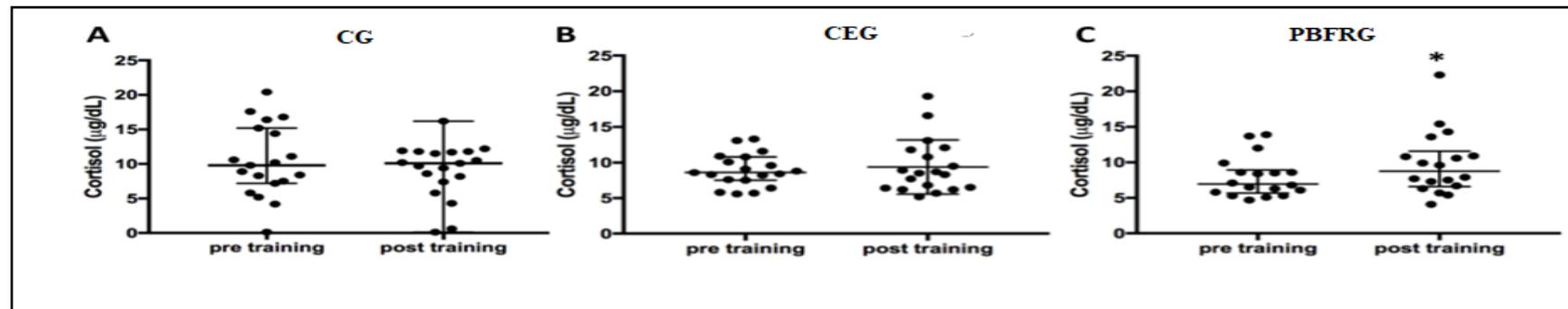


Figure 3. A: Difference between plasma cortisol (median/IQR) before and after training in control (CG); B: conventional exercise (CEG); and C: particle blood flow restriction training group (PBFGR) ($p < 0.05$).