

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Thiago Dipp**

**Efeitos do treinamento muscular  
ventilatório de alta intensidade sobre a  
força muscular inspiratória de  
pacientes com  
doença renal crônica em hemodiálise:  
ensaio clínico randomizado**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2015**

**Thiago Dipp**

**Efeitos do treinamento muscular ventilatório de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise:  
ensaio clínico randomizado**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Della Múa Plentz

**Porto Alegre**

**2015**

### Catálogo na Publicação

Dipp, Thiago

Efeitos do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: ensaio clínico randomizado / Thiago Dipp. -- 2015.

92 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

Orientador(a): Prof. Dr. Rodrigo Della Múa Plentz.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Músculos respiratórios. 3. Exercícios respiratórios. 4. Diálise. 5. Reabilitação. I. Título.

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

Dedico à memória dos meus pais,  
Jorge Simão Dipp Filho e Terezinha Ema Dipp,  
por todo o amor e incentivo.



## AGRADECIMENTOS

Ao Professor e amigo Rodrigo Della M<sup>é</sup>a Plentz, pelas oportunidades, confiança e cumplicidade ao longo da minha formação acadêmica.

À Instituição Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), pela estrutura disponibilizada e pelo aprendizado no período de Doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Apoio de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (REUNI), pela bolsa de Doutorado concedida, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFCSPA, pelo apoio técnico e administrativo.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa, pelo trabalho realizado, em especial ao Fabrício Macagnan, ao Alexandre Pinho e à Jociane Schardong. Às bolsistas de iniciação científica Camila Bassani, Marília Godoy e Luisa Lemos, o meu obrigado.

Às técnicas do Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA, Letícia Mayer e Milena Silveira, pela ajuda e prontidão.

À equipe de Enfermagem e Médica da Unidade de Hemodiálise do Hospital Santa Clara da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por acreditar no trabalho da Fisioterapia. Aos pacientes, pela confiança depositada na equipe de pesquisadores e pela gentil participação.

Aos amigos, por entenderem os momentos de afastamento e pela torcida de sempre.

À família, que é, e sempre será, meu porto seguro. É a certeza de não precisar olhar para trás porque sei que estarão sempre torcendo por mim, em especial às minhas irmãs Núcia Andréia Dipp, Karina Dipp e Cássia Fernanda Dipp e à minha tia Elizabete Dipp.

À minha companheira Renata Plácido, por nunca desistir de mim e por me mostrar que a beleza da vida está nos detalhes.

Aos meus pais, Jorge Simão Dipp Filho e Terezinha Ema Dipp (*in memoriam*), que, por onde quer que andem, estão felizes com a minha conquista e com as minhas escolhas.

## RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) acomete a musculatura ventilatória, levando à redução na força muscular e na capacidade funcional. **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento muscular inspiratório (TMI) de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com DRC em hemodiálise (HD). **Métodos:** Ensaio clínico randomizado com 20 pacientes divididos em controles (GC = 10) e intervenção (GTMI = 10). O protocolo foi realizado por cinco semanas (frequência de seis vezes/semana), com cinco séries de 10 repetições. A manovacuometria foi realizada semanalmente para ajuste. O TMI foi realizado com 50% da  $PI_{max}$  na 1ª semana, 60% na 2ª e 3ª semanas e 70% na 4ª e 5ª semanas. A capacidade funcional, a qualidade de vida, a função endotelial, o controle autonômico cardiovascular e o estresse oxidativo foram avaliados antes e após o treinamento. **Resultados:** A amostra (73,7% homens) apresentou idade média de  $58 \pm 11$  anos. Houve aumento da  $PI_{max}$  no GTMI na 2ª semana (GC:  $-87 \pm 21,9$  vs. GTMI:  $-105,4 \pm 15,6$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,05$ ), na 3ª semana (GC:  $-84,8 \pm 19,3$  vs. GTMI:  $-104,4 \pm 23$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,05$ ), na 4ª semana (GC:  $-85,4 \pm 16,5$  vs. GTMI:  $-105,1 \pm 24$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,05$ ) e na 5ª semana (GC:  $-82,6 \pm 20,2$  vs. GTMI:  $-107,2 \pm 21,9$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,05$ ). Houve aumento da capacidade funcional ( $p = 0,01$ ) e da pontuação do domínio de “Energia/fadiga” ( $p < 0,05$ ) somente no GTMI. Já no GC, houve diminuição no “Funcionamento Físico” ( $72 \pm 35$  vs.  $62 \pm 36$ ,  $p < 0,05$ ). Não houve alteração nos demais parâmetros avaliados. **Conclusão:** O TMI de alta intensidade promoveu melhora na força muscular inspiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes com IRC em HD.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica, Diálise renal, Exercícios respiratórios.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Kidney Disease (CKD) affects respiratory system muscles leading to reduced ventilatory muscle strength and functional capacity. **Objective:** To evaluate the effect of high intensity inspiratory muscle training (IMT) on ventilatory muscle strength of patients with CKD on hemodialysis (HD). **Methods:** Randomized clinical trial performed with 20 patients allocated into control (CG = 10) and intervention (IMTG = 10) groups. The protocol was performed for five weeks (six times/week), with five series of 10 repetitions. The maximum inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ) was measured weekly. The IMT was performed with 50% of  $PI_{max}$  in the first week, 60% in the second and third weeks and 70% in the last two weeks. Functional capacity, quality of life, endothelial function, cardiovascular autonomic control and oxidative stress were evaluated before and after the training period. **Results:** Patients (73.7% men) were in average  $58 \pm 11$  years old. There was an increased  $PI_{max}$  in IMTG in the 2<sup>nd</sup> week (CG:  $-87 \pm 21.9$  vs. IMTG:  $-105.4 \pm 15.6$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0.05$ ), in the 3<sup>rd</sup> week (CG:  $-84.8 \pm 19.3$  vs. IMTG:  $-104.4 \pm 23$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0.05$ ), in the 4<sup>th</sup> week (CG:  $-85.4 \pm 16.5$  vs. IMTG:  $-105.1 \pm 24$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0.05$ ) and in the 5<sup>th</sup> week (CG:  $-82.6 \pm 20.2$  vs. IMTG:  $-107.2 \pm 21.9$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0.05$ ). Functional capacity ( $p = 0.01$ ) and the “Energy/fatigue” domain ( $p < 0.05$ ) presented an improvement only in the IMTG. As to CG, there was a reduction in the “Physical Functioning” domain ( $72 \pm 35$  vs.  $62 \pm 36$ ,  $p < 0.05$ ). Other parameters did not differ in both groups. **Conclusion:** High intensity inspiratory muscle training for five weeks improved inspiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with CKD on HD.

**Descriptors:** Chronic kidney disease, Kidney dialysis, Respiratory exercises.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DRC: Doença renal crônica

TFG: Taxa de filtração glomerular

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

DM: Diabetes *mellitus*

TRS: Terapia renal substituta

HD: Hemodiálise

ATP: Adenosina trifosfato

CPE: Células progenitoras endoteliais

NO: Óxido nítrico

ERO: Espécies reativas de oxigênio

VO<sub>2max</sub>: Consumo máximo de oxigênio

IC: Insuficiência cardíaca

DMF: Dilatação mediada por fluxo

TMI: Treinamento muscular inspiratório

PI<sub>max</sub>: Pressão inspiratória máxima

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Conceito e epidemiologia	14
2.2 Métodos de tratamento	15
2.3 Fisiopatologia	16
2.4 Qualidade de vida em pacientes com DRC em HD	25
2.5 Treinamento físico em pacientes com DRC	29
2.6 Treinamento muscular inspiratório	35
2.7 Referências	42
3 OBJETIVOS	58
3.1 Objetivo geral	58
3.2 Objetivos específicos	58
<u>4</u> HIPÓTESE	59
4.1 Hipótese nula	59
4.2 Hipótese verdadeira	59
<u>5</u> ARTIGO	60
6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	87

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada *Os efeitos do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: ensaio clínico randomizado*, a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA/2015. As questões de pesquisa que inicialmente estimularam o desenvolvimento deste trabalho possibilitaram verificar a oportunidade de realização de estudos adicionais sob novas perspectivas – com maior número amostral, novas terapias não farmacológicas e novos métodos –, a fim de ampliar o escopo de resultados que favoreçam o processo de reabilitação do paciente com doença renal crônica.

Atualmente, a doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo. Trata-se de uma doença crônica com importante impacto na funcionalidade do paciente. A Fisioterapia vem ganhando espaço no processo de reabilitação, com medidas positivas sobre a capacidade física, a qualidade de vida e, conseqüentemente, a morbidade e mortalidade desses pacientes. Além disso, novas tecnologias vêm sendo utilizadas como alternativa ou adição ao treinamento físico convencional, como o treinamento muscular inspiratório.

Para contribuir com a busca de respostas, foi realizado um ensaio clínico randomizado em pacientes com DRC em hemodiálise da Unidade de Diálise do Hospital Santa Clara da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS. Os pacientes foram submetidos ao treinamento muscular inspiratório por um período de cinco semanas.

Esta tese é composta por: Introdução; Revisão de Literatura; Objetivos; um artigo científico intitulado *O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade*

*aumenta a força muscular inspiratória de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: ensaio clínico randomizado*; Conclusões; Considerações Finais; e, ainda, em anexo, Carta de Aprovação do Conselho Ético em Pesquisa – CEP.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, com prevalência estimada de 8 a 16%. Apesar de cerca de 80% dos casos da doença serem observados em países desenvolvidos, é descrito, na literatura, um padrão no aumento da doença em países com diferentes características econômicas (1). No Brasil, há estimativas da existência, no ano de 2006, de cerca de 1,75 milhão de indivíduos portadores de DRC e, no ano de 2009, de aproximadamente 405 indivíduos por milhão em diálise crônica (2, 3).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) implantou, desde o ano de 1999, o Censo Brasileiro de Diálise. Na ocasião, os centros cadastrados responderam a um inquérito abordando questões tais como: características da unidade, prevalência e incidência de pacientes, modalidades de tratamento dialítico, entre outras. No ano de 2002, havia cadastrados na SBN 561 centros de diálise no país, atendendo cerca de 54.523 pacientes. Já no ano de 2013, o número de centros registrados na SBN aumentou para 658 unidades (4). Apesar da existência desse registro, a adesão ao censo dos centros de diálise cadastrados na SBN é baixa (apenas 50,8% em 2013), tornando imprecisos os resultados encontrados (4, 5).

O relatório dos censos demonstra um aumento do número de pacientes em diálise no país na última década (84,14%). No entanto, estimam-se que os custos associados ao tratamento, somente no ano de 2012, foram de cerca de 2 bilhões de reais em procedimentos de hemodiálise (HD) em ambulatórios em todos o país (4, 6).

A modalidade de tratamento utilizada em cerca de 90% dos pacientes com DRC em estágio terminal é a HD, o que determina a sobrevivência desses pacientes. A sobrevida dessa população após cinco anos é em torno de 65% (7).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Conceito e epidemiologia

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) por um período de três meses ou mais (8). A DRC é classificada em cinco estágios, conforme a presença de lesão renal e o nível de função renal estimado pela taxa de filtração glomerular (TFG), independentemente do diagnóstico (9). Os estágios são definidos pelos seguintes parâmetros:

- ✓ Estágio I – TFG  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, representando lesão renal com função renal normal;
- ✓ Estágio II – TFG entre 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, equivalendo a insuficiência renal leve ou funcional (ureia e creatinina plasmática normais, sem sinais ou sintomas clínicos importantes);
- ✓ Estágio III – TFG entre 30 e 69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, correspondendo a insuficiência renal moderada ou laboratorial (sinais e sintomas de uremia discretos);
- ✓ Estágio IV – TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, indicando insuficiência renal grave ou clínica (síndrome urêmica);
- ✓ Estágio V – TFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, equivalente a falência renal e definida como a fase terminal da DRC (9, 10).

A fase terminal da DRC, mais especificamente, corresponde à faixa de função renal na qual os rins não conseguem manter controle do meio interno, balanço hidroeletrólítico apropriado, retirada adequada de fluidos, eliminação de metabólitos e função hormonal normal (11), tornando-se incompatível com a vida (12).

Idade avançada, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM) são os principais fatores preditores de DRC, aumentando a prevalência (13) e a incidência (14) da doença no mundo (15) e no Brasil (16). A causa de morte mais frequente em países latinos nessa população é de origem cardiovascular (45%), seguida por causas infecciosas (22%) (17).

O crescente número de pessoas diagnosticadas com DRC é reflexo do envelhecimento populacional e do aumento na taxa de idosos diagnosticados com DM. Há ainda uma projeção de o número de pessoas diagnosticadas com DM dobrar nos próximos 20 anos (18). A progressão da DRC causa limitações funcionais e incapacidade severa, com piora na qualidade de vida, exigindo estratégias de reabilitação adequada, particularmente em pessoas idosas.

No Brasil, segundo dados do Censo Brasileiro de Diálise de 2013, estima-se que 100.397 pacientes se encontram em diálise (16). Desse total, 84% realizam o tratamento através do Sistema Único de Saúde (16). A prevalência da doença renal é maior no sexo masculino (58%), e 62,6% dos pacientes em tratamento dialítico estão em idade produtiva (19-64 anos), gerando altos custos para o sistema de saúde (16). A detecção precoce da doença renal e condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão podem reduzir o sofrimento dos pacientes e os custos financeiros associados à DRC (8).

## **2.2 Métodos de tratamento**

Para sobreviver, pacientes com DRC precisam de terapia renal substituta (TRS). Suas opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ambulatorial contínua, diálise peritoneal automatizada, diálise peritoneal

intermitente ou hemodiálise – HD) ou o transplante renal (19). Esses tratamentos substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do paciente, porém nenhum deles é curativo (12). A chance de óbito nessa população é até 20 vezes maior (20).

Aproximadamente 90% dos pacientes realizam TRS através da HD (21). É um método que consiste basicamente em um circuito extracorpóreo no qual o sangue flui através de um acesso vascular (cateter venoso, fistula arteriovenosa ou prótese) para a máquina dialisadora (linha arterial) e retorna através do mesmo acesso para o paciente (linha venosa). Na máquina, o sangue passa pelo dialisador (membrana semipermeável), onde ocorre a difusão dos solutos do sangue para a solução de diálise, resultando na remoção dos resíduos metabólicos e na reposição do bicarbonato. O circuito de HD pode ser visualizado na Figura 1.

A fistula arteriovenosa convencional consiste em uma anastomose subcutânea de uma artéria radial com a veia cefálica na região do antebraço. Aproximadamente de quatro a seis semanas após a realização do procedimento, o ramo venoso da fistula dilata e suas paredes espessam, permitindo a punção repetida das agulhas durante as sessões semanais de HD (22).

### **2.3 Fisiopatologia**

A DRC está associada ao aumento na limitação funcional, independentemente da idade, do gênero e da presença de evento cardiovascular (23). A redução da capacidade física está associada à progressão dos estágios da doença renal (24, 25). A terapia dialítica não substitui completamente as funções renais e, por esse motivo, a permanência prolongada sob HD acarreta complicações (20).

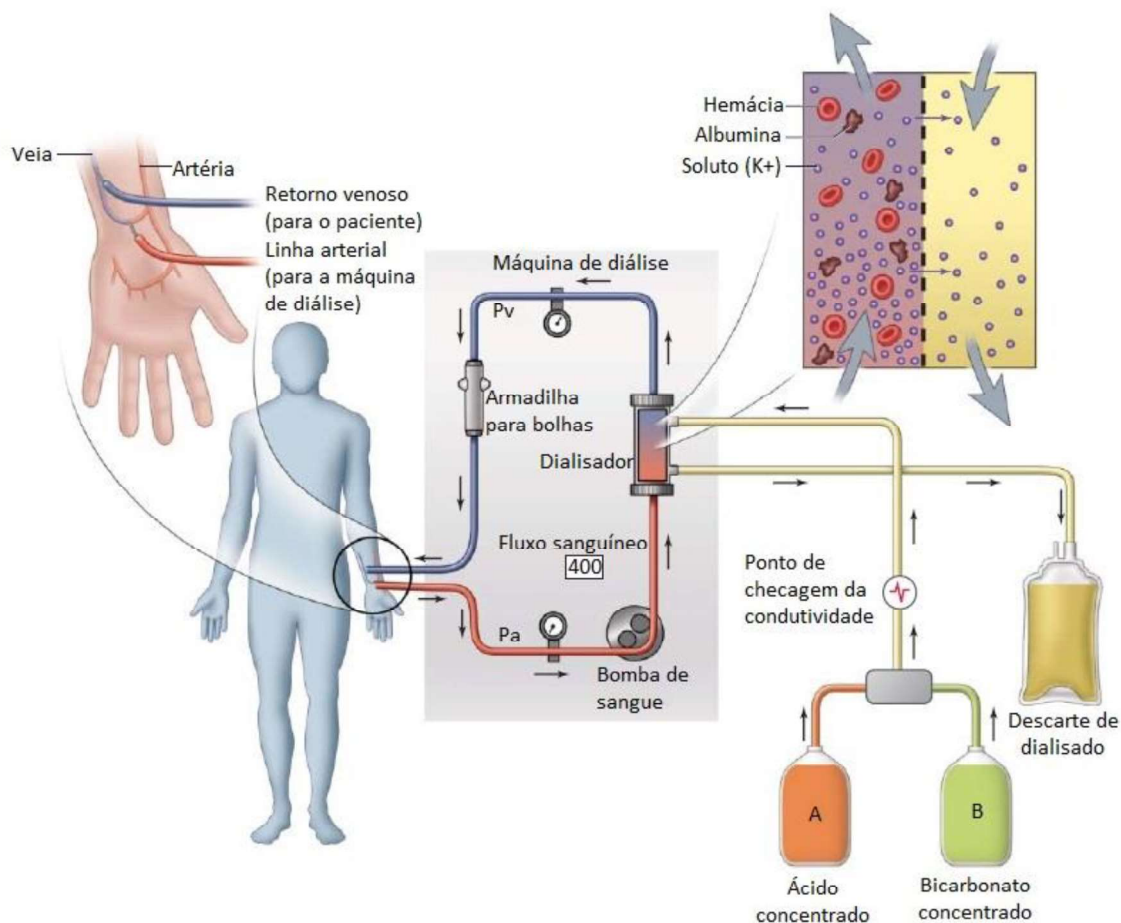


Figura 1 – Circuito de hemodiálise  
 Fonte: <http://www.medicinanet.com.br>

Os pacientes renais sofrem com frequência de algumas alterações caracterizadas como “síndrome urêmica”, tipicamente manifestadas por: anemia, má nutrição, distúrbios metabólicos resultando na diminuição da tolerância ao exercício, neuropatias motoras e/ou autonômicas, miopatia cardíaca e/ou músculo-esquelética, mudanças vasculares periféricas, disfunção no metabolismo ósseo, comprometimento imunológico e certas queixas (náusea, vômitos, insônia, fadiga, depressão, ansiedade, disfunção erétil, diminuição da libido) (11). Esses pacientes também apresentam baixa qualidade de vida e menor consumo de oxigênio, fatores preditores independentes de mortalidade

nessa população (19, 26).

Ainda, no que diz respeito às disfunções cardíacas, todo paciente com DRC deve ser considerado paciente de alto risco para doenças cardiovasculares (27). Isso porque, quando comparado à população geral, apresenta maior prevalência de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, cerebrovascular, vascular periférica e insuficiência cardíaca (28).

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com DRC em HD (29). Diversos fatores são apontados pela literatura como preditores desses eventos, como aumento no risco de morte por evento cardíaco, alta prevalência de hipertensão arterial (HAS), doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca (IC) (30), hiperlipidemia, diabetes *melittus* (DM). Outros fatores são associados diretamente à piora da função renal, tais como disfunção endotelial, aumento na atividade simpática, estresse oxidativo (31), inflamação e alterações no metabolismo lipídico (32). Muitos dos fatores citados são potencialmente afetados pela prática de exercício físico, já que pacientes com DRC em HD apresentam risco de morte súbita 30 vezes maior que a população geral (33).

O início do tratamento dialítico está associado ao declínio funcional, independentemente da idade, do gênero e do *status* funcional prévio – esse achado é mais evidente na população idosa. A capacidade do sujeito em HD de se exercitar é baixa, de aproximadamente 50% da capacidade média de indivíduos saudáveis (34, 35), o que demonstra uma relação inversa da capacidade funcional com a mortalidade (36). Apenas 13% dos pacientes em HD mantêm a funcionalidade estável após um ano de HD (25).

A perda da massa muscular na DRC é considerada um importante complicador, contribuindo para um estilo de vida sedentário e comprometendo a saúde

cardiovascular, pelo aumento na morbimortalidade (37). O processo de envelhecimento está associado à sarcopenia e ao aumento na prevalência da DRC. A sarcopenia ocorre em todos os estágios da DRC e, quanto mais grave a perda da função renal, maior o risco de sarcopenia.

Foley et al. (38), ao avaliarem os pacientes do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), verificaram uma associação entre sarcopenia e estágios da DRC. Tal associação foi influenciada por idade avançada, baixo nível socioeconômico, pouca atividade física, baixa ingestão de carboidrato, gordura e proteína, hipercalcemia, hipovitaminose D, HAS e presença de resistência à insulina.

A fraqueza muscular e a fadiga são frequentemente relatadas pelos pacientes com DRC. E vários são os mecanismos de desenvolvimento desses sintomas, tais como desequilíbrio hormonal, má nutrição, depleção de adenosina trifosfato (ATP) e glicogênio, transporte inadequado de oxigênio como consequência da anemia, acidose metabólica e distúrbio eletrolítico, alteração no estilo de vida, perda de massa muscular e fraqueza devido à atrofia de fibras musculares (40).

A progressão da doença renal está associada ao aumento na proteico-calórica (caquexia), afetando a musculatura esquelética geral. Isso é resultado da alteração na síntese de proteínas (41) e do aumento no catabolismo proteico, o que contribui significativamente para a atrofia da musculatura esquelética (42). Além das alterações decorrentes da doença, o tratamento dialítico também influencia negativamente o metabolismo proteico (43). Outro fator importante que aumenta a degradação proteica é a acidose metabólica, condição característica dos pacientes em HD (42). A acidose metabólica, além de estimular a via do sistema ubiquitina-proteossoma, acarreta perda de proteína muscular e perda proteico-calórica, por meio da degradação de proteínas e

da redução da síntese proteica (44).

As alterações da DRC afetam o metabolismo energético mitocondrial dos músculos esqueléticos, com diminuição na produção de ATP (45), aumento na lipoperoxidação (46) e diminuição nos níveis de carnitina (47). Isso suscita a fadiga muscular precoce durante a realização do exercício (48). Estruturalmente, há atrofia das fibras musculares do tipo I quando comparadas com controles saudáveis (49). A musculatura esquelética apresenta ruptura de fibras, degeneração das linhas Z do sarcômero e perda dos filamentos proteicos (50).

A etiologia da perda de massa muscular nos pacientes renais é multifatorial e semelhante à da sarcopenia em geral, estando envolvidas causas hormonais, alterações imunológicas e miocelulares, inflamação, acidose metabólica, redução na ingestão proteica, inatividade física, excesso de angiotensina II, anormalidades à sinalização da insulina/IGF-1 (*insulin growth-factor 1*), expressão de miostatina, redução de células satélites e ativação do sistema ubiquitina-proteossoma dependente de ATP (a qual é reconhecida como uma das mais importantes vias de perda muscular) (51).

Dentre as alterações comuns nos pacientes em tratamento dialítico, a anorexia é uma alteração comum e complexa na DRC. As principais causas citadas na literatura são distúrbios de hormônios que atuam na regulação do apetite, como a leptina e a grelina; redução na capacidade de distinguir os sabores; sintomas gastrointestinais associados à uremia; e fatores psiquiátricos associados, tais como a depressão. Todos esses fatores influenciam o metabolismo proteico e, dessa forma, interagem nos mecanismos fisiopatológicos, acarretando a redução da massa muscular e, conseqüentemente, da força muscular (52).

Mais de 60% dos pacientes com DRC avançada têm baixos níveis séricos de testosterona, o que poderia contribuir para a perda da massa muscular (53). Além disso,

a DRC está associada a uma resistência ao hormônio do crescimento, sendo considerada uma causa potencial no catabolismo proteico e na perda da massa muscular esquelética (54).

Outro fator relacionado à diminuição da massa muscular é a perda proteico-calórica. Essa perda está relacionada ao processo inflamatório crônico; a doenças associadas com o catabolismo aumentado, as quais podem ocorrer em concomitância com a DRC; à eliminação de nutrientes através do dialisado; à acidose metabólica; à resistência a insulina; ao hormônio do crescimento; ao IGF-1; à hiperglucagonemia; ao hiperparatireodismo; e à perda de sangue na máquina de HD, fezes ou coleta de sangue (55). Em recente estudo da International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), os autores ressaltam que a desnutrição ocorrida no paciente com DRC por falta de apetite e restrições alimentares contribui para a etiologia da perda proteico-calórica, mas outros fatores altamente prevalentes são necessários para a síndrome completa se desenvolver (56).

Alterações secundárias periféricas, como disfunção endotelial, estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e anormalidades no metabolismo do tecido muscular vêm despertando cada vez mais interesse por pesquisas nessa área, além de fazerem parte dos complexos mecanismos envolvidos nas disfunções consequentes à DRC .

O endotélio é um sistema dinâmico responsável pela manutenção da homeostase vascular, regulando o tônus durante processos fisiológicos e fisiopatológicos (57, 58). A camada de células endoteliais protege o sistema circulatório de fatores pró-trombóticos e também da formação arterial de trombos inibindo a ativação, a adesão e a agregação plaquetária (58). Um dos mediadores mais importantes relacionados à função endotelial é o óxido nítrico (NO), cuja biodisponibilidade é reduzida na DRC (59).

Estudos sugerem que a uremia presente nos pacientes renais crônicos possa causar disfunção endotelial (59-62). As células progenitoras endoteliais (CPEs) estão envolvidas com o processo de disfunção endotelial, e pacientes com DRC apresentam baixo número de CPEs, o que caracteriza aumento no risco cardiovascular (60, 63). Ainda, pacientes com DRC apresentam alterações funcionais nas CPEs (64). Dentre os diferentes fatores capazes de induzir a mobilização das CPEs está o exercício físico (65, 66).

Possíveis mecanismos para a disfunção endotelial, como a redução na biodisponibilidade de NO, inibidores endógenos da NO sintase e a geração de espécies reativas de oxigênio, estão presentes nessa condição clínica (59, 67, 68). Frente a fatores de risco, a produção de espécies reativas de oxigênio ocorre rapidamente, inibindo a produção de NO (58). O comprometimento da função endotelial é o passo inicial na patogênese da aterosclerose e está associado ao processo inflamatório das paredes vasculares e ao aumento no risco cardiovascular (57).

A fisiopatologia dos eventos cardiovasculares na uremia é multifatorial, mas a progressão do processo aterosclerótico parece ter papel fundamental na disfunção cardiovascular e é biologicamente plausível que o estresse oxidativo contribua para a alta prevalência dessas doenças. Por isso, o estresse oxidativo tem sido usado para a formulação de hipóteses que visam à alta incidência das doenças cardiovasculares em pacientes com DRC (69).

O estresse oxidativo pode ser considerado um desequilíbrio na relação produção/degradação de espécies reativas de oxigênio (ERO). Em condições normais ou em aerobiose, as ERO, como ânions superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxil ( $OH^\cdot$ ), são produzidas constantemente e contrabalanceadas pelos sistemas de defesa antioxidantes (70).

Em condições fisiológicas, o balanço entre agentes pró-oxidantes e as defesas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reduzida, metais de transição, ácido ascórbico etc.) se mantém equilibrado (71). Quando ocorre aumento na produção de ERO, diminuição das defesas antioxidantes ou ambas as situações, o equilíbrio entre os fatores pró-oxidantes e antioxidantes é rompido em favor dos agentes pró-oxidantes (70). Entretanto, aumento na produção de ERO pode causar dano celular através da interação com biomoléculas (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos), com efeitos negativos na estrutura e função teciduais (71).

Alguns autores sugerem que a uremia é um estado pró-oxidante com aumento nos níveis de lipoperoxidação e diminuição da atividade antioxidante (72, 73). Não está clara, no entanto, a natureza desse estresse oxidativo e sua provável exacerbação pela diálise (73). Alguns estudos têm identificado na DRC, em especial em pacientes que realizam HD, aumento na produção de ERO e de espécies reativas de nitrogênio. A ativação de macrófagos pode produzir ERO, em tese: pelo acúmulo de toxinas urêmicas, bioincompatibilidade das membranas de diálise, influxo de endotoxinas da solução de diálise e desordens metabólicas como DM e dislipidemias (74). Em pacientes com DRC, marcadores de estresse oxidativo se associam à disfunção endotelial (75).

Na DRC, ocorrem altos níveis circulantes de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e a inflamação é uma causa importante de perda de massa muscular nessa população (76). A inflamação crônica, como principal determinante da “síndrome dialítica” (malnutrição, caquexia e vasculopatia), é considerada um dos maiores fatores na mortalidade dos pacientes em diálise. Tal inflamação é resultado da resposta do sistema imune à uremia e ao contato frequente do organismo do paciente com os instrumentos de diálise, o que, em longo prazo, intensifica o envelhecimento prematuro através da

degeneração tecidual (77).

As toxinas urêmicas contêm aproximadamente 90 componentes heterogêneos orgânicos. Devido à redução na função renal, essas toxinas se acumulam e, de forma direta ou indireta, estimulam as células do sistema imunológico pelos seus receptores. Esse estímulo desencadeia o processo inflamatório e a disfunção endotelial; além disso, desencadeia a produção de ERO e nitrogênio, de citocinas inflamatórias pelos fagócitos e células endoteliais, quimiotaxia leucocitária, proliferação das células musculares lisas e secreção de colágeno (78). Estudos já demonstraram a relação inversa entre marcadores de estresse oxidativo (79) e inflamação (80) com a TFG, indicando a presença e a relevância desses dois processos na patogênese da DRC.

A DRC também é caracterizada por desordens no sistema imune adaptativo e inato, de tal forma que há tanto a ativação quanto a supressão imunológica (77). Por serem complexos, esses mecanismos ainda permanecem desconhecidos. Há uma ligação íntima entre alterações imunológicas e doenças cardiovasculares, infecções e doenças malignas nos pacientes com DRC (77).

Na DRC já estabelecida, a alta mortalidade de origem cardiovascular parece estar relacionada à disfunção autonômica (81). Penne et al. (82) evidenciaram, em indivíduos com DRC, que a hiperatividade simpática característica dessa doença (83) estava associada à ocorrência de eventos cardíacos. Nesse estudo, a elevada atividade nervosa simpática, medida de forma direta por microneurografia, foi diretamente associada ao desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio (82).

A alta incidência de doença cardiovascular nos pacientes com DRC se dá devido à grande prevalência de fatores de risco tradicionais, como HAS, dislipidemia, DM e fatores de risco associados ao estado urêmico, como sobrecarga de volume, anemia e estresse oxidativo (84).

Em um estudo retrospectivo de pacientes com DRC, a incidência de morte súbita foi de 3,8 eventos por 1.000 pacientes/ano em pacientes com TFG > 60 ml/min, 7,3 em pacientes com TFG entre 15 e 59 ml/min e 24,2 em pacientes em HD (85). O prognóstico dos pacientes ressuscitados após parada cardíaca é desfavorável: 60% dos pacientes vão a óbito nas primeiras 48h (86), 32% após 30 dias, e 15% após um ano do evento cardíaco (87).

Alterações na função autonômica, tais como o aumento na modulação simpática e a atenuação da atividade parassimpática, aumentam as chances de ocorrerem eventos cardíacos súbitos (88). Essas alterações incluem hiperatividade simpática neuromuscular (89, 90). O aumento na atividade nervosa muscular simpática ocorre precocemente na progressão da doença renal (91). O crescimento nos níveis plasmáticos de noradrenalina está associado à elevação do risco de morte por doença cardíaca em pacientes com DRC sem insuficiência cardíaca (92).

O balanço simpatovagal sem dúvida contribui para o aumento no risco de morte súbita em pacientes com DRC (84). Utilizando o método indireto para avaliação da modulação autonômica, Fukuta et al. (81) demonstraram que, em pacientes submetidos à diálise, a variabilidade da frequência cardíaca estava inversamente relacionada com a probabilidade de sobrevivência em quatro anos. Esses autores demonstraram, ainda, que a banda espectral de alta frequência, variável que indica a modulação vagal, estava significativamente menor nos pacientes que morreram por causa cardíaca quando comparada à dos sobreviventes do mesmo período (81).

## **2.4 Qualidade de vida em pacientes com DRC em HD**

A expressão qualidade de vida foi empregada, com repercussão, pela primeira vez, em 1964, pelo presidente dos Estados Unidos à época, Lyndon Johnson, ao declarar

que “Os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas” (93).

Desde então, a qualidade de vida é, sem dúvida, um dos temas mais comentados e discutidos na atualidade, em diferentes círculos. Na imprensa leiga e em várias situações de *marketing* relacionadas a produtos e serviços, a promessa de melhoria da qualidade de vida está presente. Da mesma forma, nas publicações científicas, com frequência, vemos referência à avaliação da qualidade de vida (93).

Inicialmente, o termo qualidade de vida era associado a melhorias no padrão de vida, sobretudo ligado a bens materiais. Posteriormente, a qualidade de vida passou a incorporar sensação de bem-estar, realização pessoal, qualidade dos relacionamentos, educação, estilo de vida, saúde e lazer – enfim, aspectos psicológicos, físicos e sociais, além dos econômicos (94). Fica claro, portanto, que o conceito de qualidade de vida é muito abrangente e inclui aspectos objetivos e subjetivos.

O Grupo de Qualidade de Vida da Divisão de Saúde Mental da Organização Mundial de Saúde definiu qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (95).

Especificamente na área da saúde, a melhoria da qualidade de vida é considerada um desfecho a ser obtido após práticas assistenciais, bem como por políticas públicas nas ações de promoção à saúde e de prevenção de doenças. Portanto, informações sobre a qualidade de vida têm sido empregadas como indicadores para a avaliação de eficácia, eficiência e impacto de determinados tratamentos em grupos de pacientes (93).

Se, por um lado, o crescente desenvolvimento tecnológico da Medicina possibilitou o tratamento de várias doenças, garantindo maior longevidade à população, por outro, desencadeou um processo de desumanização. Assim, a preocupação com o

conceito de qualidade de vida vem resgatar a atenção a aspectos mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida (93). Fleck et al. (96) ilustram muito bem essa preocupação quando afirmam que “a Oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada devido aos tratamentos realizados, já que, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos”.

A avaliação da qualidade de vida e sua mensuração, inicialmente, tinham por objetivo complementar as análises de sobrevida, somando-se aos demais parâmetros clínicos. A expressão qualidade de vida, já arraigada na prática profissional e cada vez mais presente nas publicações especializadas, vem sendo empregada, na área da saúde, em artigos que aplicam questionários validados ou não para sua mensuração, ou ainda em trabalhos que simplesmente discutem o impacto de determinada intervenção (97, 98).

Há várias décadas são propostos instrumentos de avaliação de qualidade de vida, a maioria deles desenvolvida nos Estados Unidos. Paralelamente, vários pesquisadores se dedicam a traduzir esses instrumentos para a aplicação em outros países. Entretanto, é importante lembrar que a simples tradução é insuficiente, sendo necessária a adequação e validação desse instrumento em outros idiomas e culturas. Tal processo requer um esforço maior do que somente a questão idiomática e semântica (93).

Há instrumentos de avaliação de qualidade de vida genéricos e outros doença-específicos. Os questionários genéricos não são voltados a uma única doença e, em sua maior parte, são mais apropriados a estudos epidemiológicos, de planejamento e de avaliação do sistema de saúde. Dentre os questionários de qualidade de vida genéricos, podemos citar o *Short-Form 36-item (SF-36) Health Survey* e o *EuroQoL (EQ-5D)*. Há

questionários específicos na área da Cardiologia, como, por exemplo, o *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) (99), o *MacNew* (100), o *Myocardial Infarction Dimensional Assessment Scale* (MIDAS) (101) e o *Minnesota Living with Heart Failure* (MLHF) (102).

Normalmente, os instrumentos doença-específicos são clinicamente mais sensíveis para a detecção de alterações, embora cada um tenha vantagens e desvantagens. Esses instrumentos buscam avaliar, em sua maioria, a qualidade de vida cotidiana dos indivíduos em período posterior a doenças e procedimentos médicos. Muitos deles incluem indicadores para aspectos subjetivos da convivência com a doença (93). A grande importância desses instrumentos não reside no fato de demonstrar apenas se as alterações são ou não estatisticamente significativas, mas também se estas têm significado clínico.

Diversos aspectos justificam o atual interesse em estudar qualidade de vida, em especial no caso de doenças crônicas: a) conhecimento do impacto da doença sobre atividades diárias; b) identificação de problemas específicos; c) avaliação do impacto dos tratamentos e outros determinantes, como a não adesão do paciente; d) obtenção de informações que permitam a comparação entre diferentes tratamentos, entre outros (93).

O *Kidney Disease Quality-of-Life Short-Form* (KDQOL-SF™) (103) é um instrumento específico que avalia a doença renal crônica terminal, direcionado a pacientes que realizam algum tipo de terapia dialítica. É um instrumento autoaplicável de 80 itens divididos em 19 escalas (104). O KDQOL inclui o *Short-Form Health Survey* (SF-36) (105) como uma medida genérica e é suplementado com escalas do tipo multi-itens, voltadas para as preocupações particulares dos pacientes com DRC. O instrumento está publicado no *U.S. Renal Data System - Annual Data Report* (1999), o qual realiza registros epidemiológicos anuais sobre pacientes renais crônicos nos

Estados Unidos. Esse questionário foi traduzido e adaptado por Duarte et al. (2003) (106) para a população brasileira de pacientes com DRC em HD.

A doença renal reduz acentuadamente o funcionamento físico e profissional, e a percepção da própria saúde tem um impacto negativo sobre os níveis de energia e vitalidade, o que pode reduzir ou limitar as interações sociais e causar problemas relacionados à saúde mental. Nesse contexto, as avaliações de qualidade de vida passaram a incluir dados sobre condição e funcionamento físico, psicológico e social, além de sobre o impacto dos sintomas da doença e do tratamento. No entanto, a qualidade de vida dos pacientes portadores de doenças crônicas foi, por muito tempo, avaliada exclusivamente em termos de “sobrevida e sinais da presença da doença, sem considerar as suas consequências psicossociais e as do tratamento” (106).

## **2.5 Treinamento físico em pacientes com DRC**

O impacto deletério da DRC sobre a capacidade do indivíduo realizar exercício está bem definida na literatura (25). Estudos transversais já demonstraram a redução na capacidade física dos pacientes com DRC submetidos a HD, tais como diminuição em capacidade funcional, tolerância ao exercício, força e resistência e aumento na perda de massa muscular e fadiga em relação a sujeitos saudáveis ou pacientes com doença renal sem necessidade de TRS (39, 107).

Devido à alta prevalência de HAS, DM e mortalidade cardiovascular nesses pacientes, a melhor maneira de reduzir a morbimortalidade é aumentar os níveis de atividade física. Pacientes com DRC em HD são fisicamente menos ativos que indivíduos sedentários da mesma idade (108), e o nível de atividade física diminui 3,4% a cada mês após o início do tratamento dialítico (109). A falta de atividade física é um fator prognóstico negativo na sobrevivência dos pacientes em HD, aumentando em 62% o

risco de morte em um ano quando comparado a pacientes fisicamente ativos (110).

Entretanto, a prescrição do exercício físico como modalidade terapêutica para pacientes com DRC em HD ainda não faz parte da rotina clínica. Ainda, a utilização de protocolos com exercício aeróbico unicamente ou em associação a exercícios de resistência muscular demonstra a falta de consenso sobre o método mais eficaz na abordagem ao paciente com DRC.

A redução na resposta cardíaca ao exercício pode ser responsável pela baixa capacidade física desses pacientes. O consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ) desses indivíduos varia de 15 a 25 ml.kg.min (similar a IC moderada) (111). Além da baixa tolerância ao exercício, apresentam fraqueza muscular significativa, o que pode ser revertido com treino de resistência muscular (111, 112, 113). A causa da fraqueza não é totalmente explicada, mas a atrofia muscular, a miopatia e a malnutrição contribuem para esse estado patológico (111, 113).

A mudança no estilo de vida com a adoção da prática de exercício físico deve ser encorajada como intervenção não farmacológica, já que o exercício pode atenuar ou até reverter quadros disfuncionais característicos da síndrome urêmica (114). Pacientes que apresentem  $VO_{2max}$  menor que 17 ml.kg.min são os maiores beneficiados dos efeitos positivos do exercício físico (36). No entanto, a prescrição da atividade física individual por estágio da doença e/ou modalidade de tratamento não está definida na literatura. Dessa forma, as recomendações e contraindicações do exercício físico para a população idosa (>65 anos), segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte (American College of Sports Medicine) (115), devem ser levadas em consideração na reabilitação de pacientes com DRC em HD (116).

Os benefícios associados ao exercício físico incluem melhora no  $VO_{2max}$ , na qualidade de vida e na modulação simpatovagal, aumento na massa magra, na força e na

massa muscular (117). O exercício físico pode ser realizado no período interdialítico (supervisionado ou a domicílio) ou durante a sessão de HD (intradialise) (11). A literatura ainda carece de dados que apontem qual é o melhor momento para a realização do exercício físico, porém dados demonstram que não há diferença na realização da atividade física durante ou entre as sessões de HD (118).

Em outros estudos, Kouidi et al. (112) e Ouzouni et al. (119) empregaram treino em ergômetro e observaram aumentos no  $VO_{2max}$  de 21% a 30%, além de elevação do tempo de realização do exercício. Outro estudo observou também aumento de 41% nos níveis de RNAm do fator de crescimento no músculo esquelético que promove hipertrofia e queda de 51% nos níveis de RNAm de miostatina que inibe a hipertrofia muscular (120).

A melhora na função ventricular esquerda, especialmente em pacientes com doença arterial coronariana associada, provavelmente resulta de um aumento no suprimento de oxigênio miocárdico durante exercício e também na pré-carga com consequente queda da pressão arterial (121), resultando em diminuição da carga medicamentosa, bem como dos custos (122).

Estudos têm demonstrado o efeito agudo e em longo prazo do exercício intradialise e sua eficácia na remoção dos elementos deletérios, com a hipótese de que o aumento no fluxo sanguíneo muscular e no recrutamento capilar nos músculos em exercício resultem em um grande fluxo de ureia e de outras toxinas do tecido para o componente vascular para subseqüente remoção durante a diálise (123, 119). Um dos componentes que participam desse ciclo e que servem como referência à eficácia da HD é a ureia: uma molécula de peso molecular médio que facilmente atravessa a membrana da diálise. O *clearance* dessa molécula no sangue mede a eficácia do procedimento (124).

Esse efeito foi descrito em alguns estudos (123-125), que demonstraram aumentos no *clearance* da ureia, além de melhora na capacidade funcional. Essa alteração pode ter sido associada a uma coincidente elevação na taxa catabólica proteica, por aumentar a produção de ureia com conseqüente aumento do seu *clearance* (125).

No estado patológico em que o paciente renal se encontra, o aumento no *clearance* das toxinas urêmicas durante o exercício intradiálise pode minimizar o efeito dessas toxinas em vários sistemas fisiológicos, melhorando a *performance* cardiovascular e musculoesquelética (124). Especula-se que o aumento do fluxo sanguíneo muscular leva a um melhor *wash-out* da ureia do seu compartimento, e, assim, menos ureia retorna após a diálise, resultando em um melhor equilíbrio eletrolítico (123).

O exercício físico também influencia a eficácia da HD, com aumentos na remoção de outros solutos (fosfato, creatinina, potássio) (123, 126). O mecanismo para essa alteração no *clearance* com o exercício físico pode ser a dilatação vascular da musculatura esquelética pela redução da resistência vascular sistêmica.

Enquanto alguns estudos verificam os efeitos do exercício físico em variáveis funcionais (127, 128), outros procuram exatamente verificar os efeitos do exercício físico na estrutura muscular. Johansen et al. (114) demonstraram que pacientes em HD têm maior área contrátil atrofiada que sujeitos saudáveis. Também constataram que a atrofia era proporcional à fraqueza muscular, com redução da capacidade física e da velocidade de caminhada. Tanto a anemia quanto a cardiopatia urêmica contribuem para a limitação física. Sendo assim, treinamento aeróbico e o uso de eritropoetina podem aumentar o  $VO_{2max}$  em aproximadamente 16% a 30% em pacientes em HD (127).

Decorrente das alterações periféricas, a fadiga costuma ser uma queixa

frequentemente relatada pelos pacientes renais. Tal fadiga pode ser definida pelo desgaste físico e/ou mental resultado de um esforço e a incapacidade de dar continuidade ao exercício físico na mesma intensidade, com consequente deterioração da *performance* (129).

Em pacientes renais, a redução da concentração de hemoglobina (129) e a diminuição da massa muscular podem ser responsáveis por essa manifestação clínica, com uma extração de oxigênio deficiente resultante da má condução da musculatura capilar para a mitocôndria (130). Um fator que parece contribuir para essa condição é o baixo número de capilares por fibra muscular. A redução na força muscular em indivíduos em HD é fruto da redução no tecido muscular contrátil e não da incapacidade de ativação dos músculos disponíveis (112). Essa alteração na massa muscular pode ser atribuída ao aumento da degradação proteica e à diminuição da sua síntese. A redução na densidade capilar, a diminuição da síntese proteica e a fadiga são fortemente influenciados por aumentos dos níveis de exercício físico (129).

Johansen et al. (131) investigaram a magnitude e possíveis mecanismos da fadiga na musculatura dorsiflexora em 33 pacientes em HD. Foram feitas medidas simultâneas da ativação muscular central e periférica e do metabolismo energético intramuscular usando uma combinação de contrações musculares voluntárias e elétricas (eletromiografia). Antes da intervenção, o grupo em HD apresentou contração máxima voluntária (CMV)  $\approx 20\%$  menor que os controles. Essa CMV se relacionou com a área transversal muscular e com a amplitude do potencial de ativação do componente muscular em análise de regressão múltipla ( $r = 0.68$ ), indicando um possível papel da excitabilidade periférica reduzida na fraqueza muscular.

Sakkas et al. (132) investigaram mudanças morfológicas no músculo gastrocnêmio em pacientes renais após seis meses de exercício aeróbico. Um aumento

de 46% na área transversal das fibras musculares foi descrito como efeito na morfologia da musculatura locomotora. O exercício físico induziu ao aumento na área transversal das fibras musculares oxidativas (tipo I) em 32% ( $p < 0.01$ ), das fibras do tipo IIa em 54% ( $p < 0.01$ ) e do tipo IIx em 36%. Essa mudança pode ser resultado da redução da proporção das fibras atrofiadas encontradas anteriormente à intervenção.

Esses achados concordam com Kouidi et al. (133), que demonstraram um aumento significativo de 24% na área transversal das fibras musculares com treino aeróbico e muscular concomitantemente. A análise ultraestrutural revelou adaptações positivas dos capilares e da mitocôndria. Os autores também notaram a ativação das células satélites e um aumento do número de leucócitos e macrófagos. Em sendo a musculatura esquelética o maior depósito de proteína do organismo, mudanças na área transversal de fibras podem indicar um balanço positivo na relação síntese/degradação proteica em direção ao anabolismo (134).

O treinamento físico induz a remodelação vascular, aumentando a angiogênese e a arteriogênese, e conduz a um aumento do número de CPEs circulantes (65, 66). A falta de exercício físico regular, por outro lado, poderia definir o cenário para um círculo vicioso, incluindo tolerância ao exercício físico reduzido, novas reduções em exercício e diminuição da angiogênese (135).

Além das adaptações estruturais, mudanças no endotélio vascular são descritas entre os efeitos do exercício. Aumentos na força de cisalhamento do fluxo sanguíneo (*shear stress*) são responsáveis pela liberação de um dos principais fatores endoteliais, o NO, promovendo vasodilatação e inibindo inflamação, trombose e proliferação celular (136). Mensurações da resposta vascular à mudança no fluxo sanguíneo podem ser feitas através de ultrassom (dilatação mediada por fluxo-DMF), que tem se correlacionado muito bem com a disfunção endotelial coronariana. Melhoras da função

endotelial foram demonstradas por Mustata et al. (137) em sujeitos submetidos à HD.

O aumento na liberação de NO pelo aumento do *shear stress* em exercício regula a expressão da superóxido dismutase na camada lisa das células musculares. Repetidas sessões de exercício podem reduzir a expressão de espécies reativas de oxigênio, minimizando e regulando as enzimas antioxidantes, com melhora da capacidade antioxidante do organismo (112).

Além das alterações citadas anteriormente, pacientes com DRC comumente apresentam complicações respiratórias (138), juntamente com alterações no *drive* respiratório, na função muscular e nas trocas gasosas, além de fraqueza muscular ventilatória (139). A disfunção pulmonar pode ser resultado direto da ação das toxinas urêmicas e/ou pode estar relacionada a sobrecarga volêmica, anemia, imunossupressão, inflamação, calcificação extraóssea, desnutrição, alterações eletrolíticas, entre outras. Esses fatores podem causar uma diminuição da capacidade residual funcional pulmonar, atelectasias e, possivelmente, hipoxemia, levando à piora da função respiratória (140). Em estudo realizado com pacientes em HD, foi observado que a mortalidade estava associada com a doença cardiovascular e a capacidade vital forçada (CVF) reduzida (141).

## **2.6 Treinamento muscular inspiratório**

Devido à dificuldade que alguns pacientes com DRC possuem para realizar treinamento físico regular, o treinamento muscular inspiratório (TMI) pode ser uma alternativa para a reabilitação cardiopulmonar desses pacientes. Os métodos de treinamento clássicos desencadeiam alterações nos componentes hemodinâmicos, o que aumenta o risco de arritmias (142).

Os exercícios respiratórios normalmente fazem parte da rotina hospitalar de atendimento e também de programas de reabilitação cardiopulmonar, com o objetivo de melhorar a expansão e a mobilidade torácica (143), a força muscular da musculatura inspiratória e as trocas gasosas (144). Dentre os exercícios respiratórios utilizados na reabilitação cardiopulmonar, o TMI tem se expandido nas últimas décadas, visto que a fraqueza muscular ventilatória predispõe à fadiga dos músculos ventilatórios e contribui para a percepção de dispneia (145).

Existem três modos principais que podem ser usados para o treinamento da musculatura inspiratória: a respiração com uso de equipamento que impõe resistência inspiratória (146-149); a respiração orientada, para aumentar volumes pulmonares (com uso de incentivadores respiratórios); e a eletroestimulação do nervo frênico (150).

Há benefícios decorrentes do TMI quando os estímulos são apropriados, respeitando três grandes princípios básicos do treinamento: sobrecarga, especificidade e reversibilidade. Segundo o princípio da sobrecarga, o músculo deve ser solicitado em níveis superiores ao usual para que as células musculares aumentem em tamanho ou capacidade funcional. Conforme o da especificidade, o treinamento deve ser direcionado especificamente para as propriedades do músculo, ou seja, diferentes rotinas de treinamento são necessárias para obter aumento da força e da resistência. De acordo com o princípio da reversibilidade, os efeitos do treinamento são transitórios e reversíveis, portanto há necessidade de se estabelecer uma rotina de TMI (150).

Grande parte dos estudos realiza TMI por meio do *Threshold*® inspiratório, que é um equipamento de baixo custo e de qualidade consistente e permite cargas para treinamento entre 7-41 cmH<sub>2</sub>O. Esse dispositivo corresponde a um cilindro de plástico contendo uma válvula de fluxo de ar e um regulador interno (êmbolo) que controla a intensidade da pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) e não depende do fluxo inspiratório

do paciente. O peso do êmbolo permite uma carga linear e estável, mesmo em altas cargas inspiratórias (151). O paciente realiza o treinamento com as narinas ocluídas, e a inspiração é feita por meio do bucal via oral, o que gera, assim, uma pressão negativa, favorecendo a contração máxima da musculatura inspiratória (150). Dessa forma, o treinamento com carga pressórica linear é o mais indicado em função do controle e da administração de carga inspiratória, além de não alterar o padrão inspiratório.

Outros equipamentos, cujo princípio de treinamento é o mesmo do *Threshold*®, vêm sendo utilizados durante o treinamento da musculatura inspiratória, como o *PowerBreathe*® e o *Orygen Dual Valve*®. Esses equipamentos permitem a realização de exercícios de alta intensidade (-90 cmH<sub>2</sub>O), podendo chegar a valores ainda maiores, de até -270 cmH<sub>2</sub>O.

Evidências científicas mostram que tanto o treinamento de baixa intensidade quanto de alta intensidade são eficazes na melhora da força muscular inspiratória (152, 153). Porém, durante o TMI de alta intensidade, os resultados são observados em um período de tempo menor do que normalmente ocorreriam (148). Alguns mecanismos são propostos para explicar os efeitos do TMI, tais como as mudanças no fluxo sanguíneo periférico, na pressão arterial, no consumo máximo de oxigênio e o controle autonômico cardiovascular (154-156).

Cabe mencionar a estreita relação entre o sistema respiratório e o sistema cardiovascular. Sabe-se que as oscilações na frequência cardíaca associadas ao ciclo respiratório demonstram que a respiração interage com a circulação sanguínea. A ventilação pulmonar produz alterações na pressão intratorácica, mudanças no retorno venoso e alteração no volume de ejeção, levando a mudanças físicas na pressão sistólica e na frequência cardíaca (154, 155, 157). O sistema nervoso autônomo (SNA), através de uma ampla rede de informações e de diferentes tipos de receptores, atua pela

ativação simpática e parassimpática, regula a pressão de perfusão pelas variações no débito cardíaco e na resistência vascular periférica, exercendo controle da pressão arterial (154, 157, 158).

Alguns trabalhos já demonstraram o efeito do TMI sobre o SNA e sua utilização como ferramenta na reabilitação de pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Foi demonstrado, através de um ensaio clínico randomizado com 13 pacientes hipertensos, que o TMI realizado com 30% da  $PI_{max}$  durante oito semanas foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas e diurna, quando comparado ao TMI placebo (sem carga inspiratória). Em relação ao controle autonômico cardiovascular, os autores demonstraram que o TMI promoveu aumento na modulação parassimpática e redução na modulação simpática, evidenciando efeitos benéficos desse tratamento na modulação cardiovascular de pacientes hipertensos (155).

Em pacientes crônicos com doença cardíaca, foi demonstrado que o TMI de baixa intensidade (30% da  $PI_{max}$ ) após 12 semanas reduziu a atividade nervosa simpática muscular (156). Recentemente, estudos revelaram que os músculos inspiratórios também podem limitar o desempenho físico ao exercício em indivíduos saudáveis (159) e em atletas (158, 160).

Essa relação entre o sistema respiratório e o sistema cardiovascular mediada pelo SNA já foi descrita em alguns estudos. Em indivíduos saudáveis, constatou-se que a fadiga da musculatura inspiratória e o consequente acúmulo de metabólitos ativam a aferência através dos nervos frênicos tipo IV (161), resultando no aumento da atividade vasoconstritora simpática (146, 162). Esse mecanismo, chamado de metaborreflexo da musculatura inspiratória, é importante durante o exercício de intensidade alta em indivíduos saudáveis, pois regula a distribuição do fluxo sanguíneo entre a musculatura ventilatória e a locomotora (146, 162).

Um estudo com oito remadores observou o efeito agudo do TMI de alta intensidade (50-90%  $PI_{max}$ ) no aumento da frequência cardíaca em todas as cargas utilizadas (163). Resultados semelhantes foram apresentados por Silva et al. em indivíduos jovens e saudáveis submetidos ao TMI a 30% e 60% da  $PI_{max}$ . Observou-se uma elevação no balanço autonômico e na modulação simpática conforme o aumento da sobrecarga (164).

O TMI pode ser indicado na reabilitação cardiopulmonar para o tratamento de várias doenças. Uma das indicações do TMI é para a reabilitação de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Uma revisão sistemática com metanálise incluindo 32 ensaios clínicos randomizados foi realizada para demonstrar os efeitos do TMI nos pacientes acometidos por essa doença. Concluiu-se que o TMI melhora força e resistência muscular inspiratória, capacidade funcional, dispneia e qualidade de vida. Além disso, em pacientes com fraqueza muscular inspiratória, a adição do TMI a um programa de exercício aeróbico convencional melhora a  $PI_{max}$  e a capacidade funcional (165).

O TMI também demonstrou ser efetivo no tratamento de pacientes com asma (166), por um período de seis semanas. Os pacientes foram randomizados para receber TMI com 50% da  $PI_{max}$  ou 15% da  $PI_{max}$  (TMI placebo). Foi observado que o TMI com carga de 50% da  $PI_{max}$  promoveu atenuação da fadiga muscular inspiratória, reduziu a percepção de dispneia e aumentou a tolerância ao exercício nesses pacientes (167).

O TMI também pode ser utilizado na reabilitação de pacientes após cirurgia de revascularização do miocárdio. Em estudo realizado, 43 pacientes submetidos a esse procedimento foram randomizados para receber TMI ou cuidados usuais pré e pós-cirurgia. O grupo que recebeu TMI apresentou uma recuperação mais rápida da força muscular inspiratória, capacidade funcional, permanência na unidade de terapia

intensiva, qualidade de vida e status psicossocial, comparado aos cuidados usuais, após cirurgia de revascularização do miocárdio (168).

Efeitos do TMI também foram descritos em pacientes com diabetes *mellitus* e fraqueza muscular inspiratória. Os autores observaram que o TMI por oito semanas aumentou a força muscular inspiratória nos pacientes em relação ao grupo que realizou TMI placebo (169). Em outro estudo envolvendo pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e neuropatia autonômica diabética, os autores constataram associação entre fraqueza muscular ventilatória e prejuízo no controle autonômico cardiovascular (170).

Diante disso, o número de estudos vem aumentando e os efeitos do TMI vêm sendo analisados em diversas populações: com fibrose cística (171), em pré e pós-operatório de ressecção pulmonar (172), em pré e pós-operatório de *bypass* de artéria coronária (173), no desmame da ventilação mecânica (174), com tetraplegia (175), com distrofia neuromuscular (176), com esclerose múltipla (177), com miastenia gravis (178) e antes e após grandes cirurgias abdominais e torácicas (179).

Há vários anos se propôs que o prejuízo na função muscular esquelética periférica faz parte da fisiopatologia das doenças crônicas. Nesse período, verificou-se que as anormalidades da musculatura esquelética limitam a capacidade aeróbica durante o exercício, resultando em acúmulo de metabólitos que levam à sensibilização de receptores musculares chamados de metaborreceptores. Essa ativação dos metaborreceptores induz uma resposta reflexa, que ocasiona hiperventilação, agravando a sensação de dispneia. Além disso, promove vasoconstrição periférica com redução do fluxo sanguíneo, o que contribui para a redução da tolerância ao exercício (180).

A literatura referente à utilização do TMI em pacientes com DRC em HD é escassa. Weiner et al. (181) investigaram os efeitos de um programa de TMI (3

sessões/semana durante 3 meses) em pacientes com DRC em HD. Os autores avaliaram a *performance* muscular inspiratória e a capacidade funcional em 10 pacientes submetidos ao treinamento. Foi observada evolução na força e *endurance* muscular inspiratória e na capacidade funcional, bem como a associação entre essas variáveis. No entanto, esse trabalho não mensurou variáveis que pudessem explicar os possíveis efeitos do TMI na melhora de capacidade funcional, força e *endurance* muscular inspiratória.

Pellizzaro et al. (182) randomizaram 39 pacientes com DRC em HD em três grupos: controles, treinamento para musculatura extensora de joelho e treinamento para musculatura inspiratória. Os pacientes realizaram TMI com carga de 50% da  $PI_{max}$ , reavaliada mensalmente, enquanto o outro grupo realizou o treinamento com sobrecarga de 50% da repetição máxima. Nos pacientes que treinaram houve aumento na força muscular inspiratória e capacidade funcional, com o TMI demonstrando maior efeito que o treinamento da musculatura periférica.

Silva et al. (183), em um ensaio clínico não controlado com pacientes com DRC em HD, demonstrou que oito semanas de TMI com carga de 40% da  $PI_{max}$  foi suficiente para melhorar a distância percorrida no teste de seis minutos, porém não houve melhora na força muscular inspiratória.

A redução da massa muscular e da força muscular generalizada, comumente observadas em pacientes com DRC, podem afetar tanto os músculos periféricos quanto os músculos ventilatórios. Dessa forma, o TMI de alta intensidade pode promover um incremento na força muscular ventilatória e, assim, ser utilizado como uma estratégia na melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida desses pacientes.

Apesar das evidências de que o TMI proporciona adaptações fisiológicas e funcionais importantes em outras populações, a literatura sobre os efeitos dessa

intervenção nos pacientes com insuficiência renal crônica em HD é escassa. Assim, pode ser uma alternativa ao exercício físico convencional nessa população.

Baseado nesses pressupostos, este estudo visa verificar os efeitos do TMI de alta intensidade sobre variáveis cardiorrespiratórias e funcionais em pacientes com DRC em HD. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito do TMI de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com doença renal crônica em HD por cinco semanas.

## 2.7 Referências

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
2. Oliveira MB, Romão JE, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl*. 2005(97):S82-6.
3. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):93-108.
4. Nefrologia SBd. Censo de Diálise - SBN 2013. 2013.
5. JE RJ, SWL P, ME C, JN P, JL S, JCM M. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol*. 2003;25:188-99.
6. FG M, DV B, RM A, F R, RF S, RFSP F. Panorama do tratamento hemodialítico financiado pelo Sistema Único de Saúde - Uma perspectiva econômica. 2015. p. 367-78.
7. Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):126-30.
8. Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(1):1-3.
9. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.

10. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
11. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(5):680-7.
12. Romão Junior JE. A doença renal crônica - do diagnóstico ao tratamento. *Prática Hospitalar* 2007;52(9):183-7.
13. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1649-61.
14. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(3):583-92.
15. Intiso D. The rehabilitation role in chronic kidney and end stage renal disease. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(2-3):180-8.
16. Censo Brasileiro de Diálise 2013 - Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2013;2015(11 de abril de 2015).
17. Tratamento substitutivo da função renal na doença renal crônica: uma atualização do Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):9-13.
18. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3286-95.
19. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int.* 2003;63(1):291-7.
20. Parmar MS. Chronic renal disease. *BMJ.* 2002;325(7355):85-90.
21. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):476-81.

22. Reis EMK, Vaso GOM, Ferraz AEP, Rossi LA. Percentual de recirculação sanguínea em diferentes formas de inserções de agulhas nas fístulas arterio-venosas de pacientes em tratamento hemodialítico. *Rev Esc Enf USP*. 2001;35(1):41-5.
23. Smyth A, Glynn LG, Murphy AW, Mulqueen J, Canavan M, Reddan DN, et al. Mild chronic kidney disease and functional impairment in community-dwelling older adults. *Age Ageing*. 2013;42(4):488-94.
24. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(2):161-6.
25. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1539-47.
26. Johansen KL, Chertow GM. Chronic kidney disease mineral bone disorder and health-related quality of life among incident end-stage renal-disease patients. *J Ren Nutr*. 2007;17(5):305-13.
27. Canziani MEF. Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3):20-1.
28. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknayan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):853-906.
29. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1):126-34.
30. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(3):511-21.
31. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002;62(5):1524-38.
32. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(7):1606-15.
33. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause

mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1307-15.

34. Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron.* 1986;42(1):47-51.

35. Sterky E, Stegmayr BG. Elderly patients on haemodialysis have 50% less functional capacity than gender- and age-matched healthy subjects. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(5):423-30.

36. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2004;65(2):719-24.

37. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.

38. 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(3):279-86.

39. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2210-6.

40. Souza VA, Oliveira D, Mansur HN, Fernandes NMS, Bastos MG. Sarcopenia na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):98-105.

41. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E219-25.

42. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(4):632-7.

43. Raj DS, Adeniyi O, Dominic EA, Boivin MA, McClelland S, Tzamaloukas AH, et al. Amino acid repletion does not decrease muscle protein catabolism during hemodialysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(6):E1534-42.

44. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of

genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest.* 1996;97(6):1447-53.

45. Kemp GJ, Crowe AV, Anijeet HK, Gong QY, Bimson WE, Frostick SP, et al. Abnormal mitochondrial function and muscle wasting, but normal contractile efficiency, in haemodialysed patients studied non-invasively in vivo. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1520-7.

46. Leaf DA, Kleinman MT, Deitrick RW. The effects of exercise on markers of lipid peroxidation in renal dialysis patients compared with control subjects. *Am J Med Sci.* 2004;327(1):9-14.

47. Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JJ, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 1992;41(6):1613-9.

48. Sangkabutra T, Crankshaw DP, Schneider C, Fraser SF, Sostaric S, Mason K, et al. Impaired K<sup>+</sup> regulation contributes to exercise limitation in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 2003;63(1):283-90.

49. Sakkas GK, Ball D, Mercer TH, Sargeant AJ, Tolfrey K, Naish PF. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2074-81.

50. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(5):677-84.

51. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1128S-32S.

52. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1655-65.

53. Leavey SF, Weitzel WF. Endocrine abnormalities in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):107-19.

54. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(1):41-8.

55. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(7):1411-6.

56. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77-90.

57. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6):631-40.
58. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-89.
59. Cross J. Endothelial dysfunction in uraemia. *Blood Purif*. 2002;20(5):459-61.
60. 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(2):534-40.
61. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
62. Annuk M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):302-6.
63. Choi JH, Kim KL, Huh W, Kim B, Byun J, Suh W, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1246-52.
64. Herbrig K, Pistrosch F, Oelschlaegel U, Wichmann G, Wagner A, Foerster S, et al. Increased total number but impaired migratory activity and adhesion of endothelial progenitor cells in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5):840-9.
65. Aicher AZ, A.M. Dimmeler, S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension*. 2005;45:321-5.
66. Steiner SN, A. Ziegler, S. Richter, B. Seidinger, D. Pleiner, J. Penka, M. Wolzt, M. Huber, K. Wojta, J. Minar, E. Kopp, C.W. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;181:305-10.
67. Hasdan G, Benchetrit S, Rashid G, Green J, Bernheim J, Rathaus M. Endothelial dysfunction and hypertension in 5/6 nephrectomized rats are mediated by vascular superoxide. *Kidney Int*. 2002;61(2):586-90.
68. Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Liang K, Pandian R. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension*. 2002;39(1):135-41.

69. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res.* 2000;47:618-23.
70. Belló-Klein A. Dano oxidativo e regulação biológica pelos radicais livres. In: ULBRA Ed, editor. *Estresse Oxidativo e Antioxidantes* 2002. p. 15-9.
71. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008(111):S4-9.
72. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;56(3):1078-83.
73. Hirayama A, Nagase S, Gotoh M, Takemura K, Tomida C, Ueda A, et al. Hemodialysis does not influence the peroxidative state already present in uremia. *Nephron.* 2000;86(4):436-40.
74. Kelly M, Lacour B, Nguyen-Khoa T. Dysregulation of superoxide dismutase in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(3):c103-4.
75. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2747-52.
76. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15(5):329-37.
77. Sharif MR, Chitsazian Z, Moosavian M, Raygan F, Nikoueinejad H, Sharif AR, et al. Immune disorders in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(2):84-96.
78. Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;28 Suppl 3:S183-7.
79. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1212-8.
80. Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, Nardi E, Mule G, Buscemi S, et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Nephrol.* 2008;21(2):175-9.

81. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):318-25.
82. Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol*. 2009;22(2):208-15.
83. Grassi G, Arenare F, Pieruzzi F, Brambilla G, Mancina G. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. *J Nephrol*. 2009;22(2):190-5.
84. Hildreth CM. Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. *Front Physiol*. 2011;2:121.
85. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int*. 2009;76(6):652-8.
86. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int*. 2001;60(1):350-7.
87. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl*. 2003(84):S197-200.
88. Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1980;62(6):1256-65.
89. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3239-44.
90. Grassi G, Seravalle G, Arenare F, Buccianti G, Furiani S, Ilardo V, et al. Behaviour of regional adrenergic outflow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens*. 2009;27(3):562-6.
91. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51.
92. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354-9.
93. Monteiro R, Braile DM, Brandau R, Jatene FB. Focus on quality of life. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(4):568-74.

94. Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública* 2004;20(2):580-8.
95. Kluthcovsky ACGC, Takayanagui AMM. Qualidade de vida: aspectos conceituais. *Rev Salus*. 2007;1(1):13-5
96. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica*. 1999;33(2):198-205.
97. Guimarães GV, D'Avila V, Bocchi EA, Carvalho VO. Norepinephrine remains increased in the six-minute walking test after heart transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(6):587-91
98. Wolosker N, Munia MA, Kauffman P, de Campos JR, Yazbek G, Puech-Leão P. Is gender a predictive factor for satisfaction among patients undergoing sympathectomy to treat palmar hyperhidrosis? *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(6):583-6.
99. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333-41.
100. Hofer S, Lim L, Guyatt G, Oldridge N. The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: a summary. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:3.
101. Thompson DR, Jenkinson C, Roebuck A, Lewin RJ, Boyle RM, Chandola T. Development and validation of a short measure of health status for individuals with acute myocardial infarction: the myocardial infarction dimensional assessment scale (MIDAS). *Qual Life Res*. 2002;11(6):535-43.
102. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure, part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail*. 1987;3:198-209
103. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF TM). Version 1.3: a manual for use and scoring  
Santa Monica: RAND/P-7994. 1997:1-3.
104. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, Kallich JD, Mapes D, Damush TM, et al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther*. 1996;18(5):887-938.

105. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
106. Duarte PS, Miyazaki MCOS, Ciconelli RM, Sesso R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF). *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):375-81.
107. Dipp T, Silva AMV, Signori LU, Strimban TM, Nicolodi G, Sbruzzi G, et al. Força muscular inspiratória e capacidade funcional na insuficiência renal terminal. *Rev Bras Med Esporte* 2010;16(4):246-9.
108. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int*. 2000;57(6):2564-70.
109. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):842-6.
110. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):447-54.
111. Headley S GM, Mailloux P, Mulhern J, Ashworth B, Burris J, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. . *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):355-64.
112. Kouidi EJ GD, Delifiannis AP. Effects of exercise on noninvasive cardiac measures in patients on long-term hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. . *Am J Kidney Dis* 2009;54(3):511-21.
113. Wattanakit K CJ, Muntner P, Marsh J, Folsom AR. Cardiovascular risk among adults with chronic kidney disease, with or without prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1183-9.
114. Johansen KL ST, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. . Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. . *Kidney international*. 2003;63(1):291-7.
115. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105.

116. Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c7-c16.
117. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(7):626-32.
118. Bullani R, El-Housseini Y, Giordano F, Larcinese A, Ciutto L, Bertrand PC, et al. Effect of intradialytic resistance band exercise on physical function in patients on maintenance hemodialysis: a pilot study. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):61-5.
119. Ouzouni S KE, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indice in haemodialysis patients. *Clin Rehabil.* 2009;1:53-63.
120. Deligiannis A KE, Tassoulas E, Gigis P, Tourkantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. . *International journal of cardiology.* 1999;70(3):253-66.
121. Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. . *Adv Ren Replace Ther.* 1999;6(2):141-8.
122. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodialysis international.* 2005;9(3):218-35.
123. Kopple JC, R. Storer, T. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. . *J Renal Nutr.* 2004;15:44-8.
124. Sesso R LA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon J. . Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. *J Bras Nefrol* 2008;30(4):233-8.
125. Storer TWC, R. Sawelson, S. Kopple, J.D. . Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. . *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1429-37.
126. Birinder SM, A. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: A Systematic Review of Clinical Trials. *Am J Nephrol* 2005;25:352-64.
127. CORR. Organ Replacement Register. Preliminary report for dialysis and transplantation 2002; Ottawa; Institutes of Health Information 2002.
128. Kong CH TJ, Greenwood RN, Farrington K. . The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. . *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2927-31.
129. Van Vilsteren MCdG, M.H. Huisman, R.M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for

sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. . *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(1):141-6.

130. Zaluska AZ, W.T. Bednarek-Skublewska, A. Ksiazek, A. Nutrition and hydration status improve with exercise training using stationary cycling during hemodialysis (HD) in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. 2002;57(2):342-6.

131. Johansen KLD, J. Sakkas, G.K. Kent-Braun, J.A. . Neural and metabolic mechanisms of excessive muscle fatigue in maintenance hemodialysis patients. *American journal of physiology*. . *American journal of physiology*. 2005;289(3):R805-13.

132. Sakkas GKS, A.J. Mercer, T.H. Ball, D. Koufaki, P. Karatzaferi, C. et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. . *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1854-61.

133. Kouidi E AM, Natsis K, Megalopoulos A, Gigis P, Guiba-Tziampiri O, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. . *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(3):685-99.

134. Koufaki PM, T.H. Naish, P.F. . Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clinical physiology and functional imaging* 2002;22(2):115-24.

135. Rehman J. Can angiogenesis be exercised? . *EXS*. 2005;94:155-16.

136. Evans WJL, C.P. Physiological basis of fatigue. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2007;86(1 Suppl):S29-46.

137. Mustata SC, C. Lai, V. Miller, J.A. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(10):2713-8.

138. Kalender BE, M. Pekpak, M.A. Apaydin, S. Ataman, R. Serdengecti, K. et al. . The effect of renal transplantation on pulmonary function. . *Nephron* 2002;90(1):72-7.

139. Guleria SA, R.K. Guleria, R. Bhowmik, D. Agarwal, S.K. Tiwari, S.C. . The effect of renal transplantation on pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with end-stage renal disease. . *Transplant Proc* 2005;37(2):664-5.

140. Prezant DJ. Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung*. 1990;168(1):1-14.

141. Nascimento MMQ, A.R. Stenvinkel, P. Pecoits-Filho, R. Heimbürger, O. Cederholm, T. et al. . Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease. . *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1823-8.
142. Dobsak P, Homolka P, Svojanovsky J, Reichertova A, Soucek M, Novakova M, et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif Organs*. 2012;36(1):71-8.
143. Tenorio LH, Santos AC, Camara Neto JB, Amaral FJ, Passos VM, Lima AM, et al. The influence of inspiratory muscle training on diaphragmatic mobility, pulmonary function and maximum respiratory pressures in morbidly obese individuals: a pilot study. *Disabil Rehabil*. 2013;35(22):1915-20.
144. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):570-6.
145. McConnell AK, Romer LM. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease : the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med*. 2004;34(2):117-32.
146. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
147. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63.
148. Marco E, Ramirez-Sarmiento AL, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J, et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 15(8):892-901.
149. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Efeitos do treinamento muscular inspiratório nos pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):62-8.
150. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320-9.
151. Chen RC, Que CL, Yan S. Introduction to a new inspiratory threshold loading device. *Eur Respir J*. 1998;12(1):208-11.

152. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1502-7.
153. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Response to commentary "efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients". *Int J Cardiol.* 2013;164(2):253-4.
154. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(2):161-77.
155. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7.
156. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(5):255-61.
157. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci.* 2001;90(1-2):47-56.
158. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(1):3-20.
159. McConnell AK, Lomax M. The influence of inspiratory muscle work history and specific inspiratory muscle training upon human limb muscle fatigue. *J Physiol.* 2006;577(Pt 1):445-57.
160. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest.* 2008;134(3):613-22.
161. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151(2-3):242-50.
162. Harms CA, Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):131-8.

163. McConnell AK, Griffiths LA. Acute cardiorespiratory responses to inspiratory pressure threshold loading. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(9):1696-703.
164. Plentz RDM, Silva VG, Dipp T, Macagnan FE, Lemos LC, Tartari JLL, et al. Treinamento (Entrenamiento) muscular inspiratório para o controle (el control) autonômico de indivíduos saudáveis (sanos). *Salud(i)Ciencia.* 2014;21:28-34.
165. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J.* 2011;37(2):416-25.
166. Weiner P, Magadle R, Massarwa F, Beckerman M, Berar-Yanay N. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest.* 2002;122(1):197-201.
167. Turner LA, Mickleborough TD, McConnell AK, Stager JM, Tecklenburg-Lund S, Lindley MR. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(11):2031-8.
168. Savci S, Degirmenci B, Saglam M, Arikan H, Inal-Ince D, Turan HN, et al. Short-term effects of inspiratory muscle training in coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Scand Cardiovasc J.* 2011;45(5):286-93.
169. Correa AP, Ribeiro JP, Balzan FM, Mundstock L, Ferlin EL, Moraes RS. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1135-41.
170. Kaminski DM, Schaan BD, da Silva AM, Soares PP, Plentz RD, Dall'Ago P. Inspiratory muscle weakness is associated with autonomic cardiovascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Auton Res.* 2011;21(1):29-35.
171. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2004;126(2):405-11.
172. Weiner P, Man A, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, et al. The effect of incentive spirometry and inspiratory muscle training on pulmonary function after lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(3):552-7.
173. Weiner PZ, F. Zamir, D. Pelled, B. Waizman, J. Beckerman, M. et al. . Prophylactic inspiratory muscle training in patients undergoing coronary artery bypass graft. *World J Surg* 1998;22(5):427-31.

174. Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. *Chest*. 2002;122(1):192-6.
175. Liaw MY, Lin MC, Cheng PT, Wong MK, Tang FT. Resistive inspiratory muscle training: its effectiveness in patients with acute complete cervical cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(6):752-6.
176. Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, et al. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest*. 2001;120(3):765-9.
177. Klefbeck B, Hamrah Nedjad J. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(7):994-9.
178. Fregonezi GA, Resqueti VR, Guell R, Pradas J, Casan P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest*. 2005;128(3):1524-30.
179. Valkenet K, Trappenburg JC, Gosselink R, Sosef MN, Willms J, Rosman C, et al. Preoperative inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in patients undergoing esophageal resection (PREPARE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:144.
180. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro C. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. *rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7.
181. Weiner PG, R. Zamir, D. Zonder, H. [Specific inspiratory muscle training in chronic hemodialysis]. *Harefuah* 1996;130(2):73-6.
182. Pellizzaro COT, F.S. Veronese, F.V. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(2):189-97.
183. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*. 33(1):62-8.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a força muscular inspiratória de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a capacidade funcional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.
- b) Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.
- c) Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a função endotelial de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.
- d) Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre o controle autonômico cardiovascular de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.
- e) Verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre parâmetros de estresse oxidativo de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.

## **4 HIPÓTESE**

### **4.1 Hipótese nula**

O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade não melhora a capacidade funcional dos pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise.

### **4.2 Hipótese verdadeira**

O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade melhora a capacidade funcional dos pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise.

## 5 ARTIGO

High intensity inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength and functional capacity of patients with chronic renal disease on hemodialysis: randomized clinical trial.

Thiago Dipp, Doutorando em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Artigo científico formatado segundo as normas do Periódico *Chest*.

**Title:** High intensity inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength and functional capacity of patients with chronic renal disease on hemodialysis: randomized clinical trial.

**Running title:** Inspiratory muscle training on kidney disease

Dipp T, MD<sup>1</sup>; Macagnan FE<sup>1</sup>, PhD; Schardong J<sup>1</sup>, MD; Fernandes R, PhD<sup>2</sup>; Bozzetto CB<sup>1</sup>, Godoy M<sup>1</sup>, Pinho A, MD<sup>1</sup>; Lemos LC<sup>1</sup>, Goldani JC<sup>3</sup>, Plentz RDM, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), <sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), <sup>3</sup> Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA)

**Correspondence to:** Rodrigo Della M<sup>é</sup>a Plentz, PhD. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Sarmiento-Leite 245 – Centro Histórico, Porto Alegre – RS/Brasil; email: [roplentz@yahoo.com.br](mailto:roplentz@yahoo.com.br)

**Conflict of interest:** The authors have reported to *CHEST* that no potential conflicts of interest exist.

## **Abstract**

**Background:** Chronic Kidney Disease (CKD) affects several systems, including the skeletal muscles, leading to reduced functional capacity and exercise tolerance. The ventilatory muscles present uremic myopathy with diminished respiratory muscle strength and functional capacity. The aim of this study was to evaluate the effect of high intensity inspiratory muscle training on ventilatory muscle strength and the functional capacity of patients with CKD on hemodialysis (HD).

**Methods:** Randomized clinical trial performed with 20 patients allocated into two groups: control (CG = 10) and intervention (IMTG = 10). The protocol was performed for five weeks with progressive overload to 50% until 70% of maximum inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ).  $PI_{max}$  was indirectly measured weekly and functional capacity, quality of life, endothelial function, cardiovascular autonomic control and oxidative stress were evaluated before and after the training period.

**Results:** There was an increased  $PI_{max}$  in IMTG in the 2<sup>nd</sup> week until last week. Distance walked in the Six-Minute Walk Test increased in IMTG and quality of life presented an improvement in the “Energy/fatigue” domain. As to CG, there was a reduction in the “Physical Functioning” domain. There were no changes in vascular parameters, oxidative stress nor autonomic control in both groups.

**Conclusion:** High-intensity inspiratory muscle training for five weeks improved inspiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with CKD on HD.

Descriptors: Chronic Kidney Disease, Kidney Dialysis, Respiratory exercises.

## **Introduction**

Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by the lack of kidney capacity to maintain its normal functions (hormonal, regulatory and excretory), leading to changes in several systems (cardiovascular, autonomic, muscle, bone, metabolic, hormonal, etc.) and to a “uremic syndrome” (1). Hemodialysis (HD) does not completely replace the lost kidney functions, and, for this reason, a prolonged stay on dialytic treatment causes complications, which have a negative influence on the emotional component, expectation and quality of life (2) of this population.

Due to uremic myopathy, affecting both peripheral and respiratory muscles, patients present a reduction in functional capacity, exercise tolerance, muscle strength and resistance when compared to patients treated conservatively (3) and to healthy individuals (4). CKD is also characterized by generalized vasculopathy and endothelial dysfunction (5) with reduced bioavailability of nitric oxide (6), increased oxidative stress (7), immune system activation (8) and sympathetic activation (9). These factors are involved in the complex atherosclerotic mechanism, increasing the prevalence of cardiovascular mortality in this population (10).

There is evidence in the literature that conventional physical exercises during hemodialysis improve patients' functional capacity and quality of life (11-13). In addition to this, other non-pharmacological therapies have been proposed as therapeutic intervention in these patients, with good results (14, 15). Inspiratory muscle training (IMT) is an alternative or complement to non-pharmacological therapies and, in the last few years, evidence in the literature has shown the efficacy of this therapy in patients with chronic diseases (16, 17, 18, 19).

Patients with CKD sometimes cannot perform conventional physical training and, because of the changes in the respiratory system, such as respiratory muscle

weakness, present in this population, IMT has been proposed as an alternative and complementary therapy for these patients. However, studies to determine what load of respiratory training produces the best results are scarce in the literature. There are studies that use overloads of 30% (19, 20), 40% (21), 50% (22) and even 100% (23) of maximum inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ) in different populations (24, 25) with different results regarding IMT efficacy.

There are no studies in the literature about the effect of high intensity IMT on patients with CKD. Thus, the objective of the study was to look at the effects of high intensity IMT on inspiratory muscle strength, functional capacity, quality of life, endothelial function, cardiovascular autonomic control and oxidative stress in patients with CKD on HD.

## **Methods**

This is a randomized clinical trial that followed the CONSORT guidelines (26) and was approved by the Committee of Ethics in Research of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CEP/ISCOMPA), according to opinion nº832.142. The written informed consent was obtained from all the study's participants according to the rules established by the Helsinki Declaration.

## **Study Subjects**

The sample comprised patients with CKD on HD for at least three months with a frequency of three weekly sessions in the Hemodialysis Outpatient Clinic at Policlínica Santa Clara of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). The participants were selected according to convenience, by verbal invitation, regardless of ethnicity, sex or education, as long as they met the inclusion criteria. Patients of both sexes, over 18 years old, with urea reduction ratio above 65% and having been at least

three months in HD were included. Patients who found it difficult to understand and sign the written informed consent form and also to complete the quality of life questionnaire were excluded. Furthermore, patients with recent sequelae of cerebrovascular accidents (in the last three months), osteoarticular or musculoskeletal and incapacitating diseases, uncontrolled hypertension (SAP>230mmHg and DAP>120mmHg), grade III-IV (New York Heart Association) or decompensated heart failure, uncontrolled diabetes (glycemia>300mg/dL), unstable angina, fever and/or infectious disease, acute respiratory failure, recent acute myocardial infarction (in the last two months), peripheral vascular alterations or actively smoking were also excluded.

The primary outcome considered was inspiratory muscle strength (evaluated before and at the end of each week of IMT), and the secondary outcomes were distance walked in the Six-Minute Walk Test, quality of life, endothelial function, cardiovascular autonomic control and oxidative stress. The evaluations were performed before the second and third weekly sessions of HD before and at the end of the training protocol.

### **Physical and biochemistry assessment**

In order to evaluate inspiratory and expiratory muscle strength, the maximum inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ) was measured using the digital pressure transducer (MVD 300 *Microhard System*, Globalmed, Porto Alegre, Brazil), with an interval of  $\pm 300$  cmH<sub>2</sub>O and the absolute values compared with reference equations (27).

The Six-Minute Walk Test (6MWT) was performed according to the recommendations of the American Thoracic Society (28). Borg modified scale was used before and after the 6MWT. The absolute values and those predicted by the reference equations (29).

The *Kidney Disease Quality-of-Life – Short Form* (KDQOL-SF) questionnaire was applied by trained evaluators before the HD session. (30).

The flow-mediated dilatation (FMD) (endothelium-dependent dilatation checked by ultrasound Vivid-i, GE, USA equipped with a high resolution linear transducer 3-12 MHz; L12-3, Vivid-i, GE, USA) and the response of the vascular smooth muscle to nitroglycerin vasodilator (endothelium-independent dilatation after administration of 0.4 mg of nitroglycerin *Nitrolingual Pumpspray*, KG, Germany orally) were evaluated sequentially in the brachial artery in the contralateral limb to that of the arteriovenous fistula used in dialysis as literature (2002) (31).

The patients were evaluated in the morning, after fasting, in a quiet environment with controlled temperature. The heart rate variability (HRV) evaluation was made through the RR intervals, beat-to-beat, in the heart rate monitor (*Polar®*, RS800CX, Finland). The heart rate was recorded at rest, after 15 minutes of rest in dorsal decubitus (supine). The recordings were filtered in the *Polar® ProTrainer 5* software before the analysis was performed with the *Kubios HRV* software (University of Kuopio, Kuopio, Finland). Linear methods were used in the time and frequency domain (autoregressive model) (32)(33).

Catalase activity can be measured by evaluating hydrogen peroxide consumption(34) and the lipoperoxidation was quantified by the chemoluminescence method, in a beta counter (LKB Rack Beta Liquid Scintillation Spectrometer-1215; LKB Produkter AB, Brommma, Sweden) (35). The unit's routine biochemical data were used. They were collected from the patient records according to the period corresponding to the study's beginning and end. All the laboratory tests were performed by the ISCMPA's Central Laboratory.

## **Randomization and sample calculation**

The patients were randomly allocated according to the data generated by the software available at the electronic address [www.random.org](http://www.random.org). Later, the data allocation was kept confidential. A researcher not participating in the study generated the numerical sequence after the inclusion of patients via eligibility criteria. The numerical sequence was kept confidential until the precise moment when intervention began.

The sample was calculated based on the 5% alpha error and 80% beta error rates. The reference used to calculate the difference values between the means and standard deviations were the  $PI_{max}$  results found by Pellizzaro 2013 (24). The difference expected between the groups was 9%, and the standard deviations were 8 cm/H<sub>2</sub>O. The sample calculation result was ten individuals for each group. The sample comprised 25 patients with CKD, taking into account possible losses or withdrawals during the clinical trial follow-up. They were then divided into two groups: inspiratory muscle training group (IMTG=14) and control group (CG=11).

## **Intervention – Inspiratory muscle training**

The protocol for high intensity IMT was executed using a linear pressure loading device (*POWERbreathe Plus Light Resistance*®, England), which allows loading up to - 90cmH<sub>2</sub>O. IMT was performed for five weeks, with a weekly frequency of six times (three times a week with supervision during the hemodialysis session and three other times at home). The training protocol consisted of five series with 10 repetitions, each series with a two-minute interval or according to the patient's feedback, using the Borg modified scale.

The overload was adjusted weekly, beginning with 50% of the maximum inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ) during the first week, 60% of  $PI_{max}$  in the second and third

weeks, and 70% of  $PI_{max}$  in the fourth and fifth weeks.  $PI_{max}$  was evaluated before the training (baseline) and reassessed weekly to adjust the loads by manovacuometry (MVD300 – Globalmed, Porto Alegre, Brazil), in conformity with the methodology proposed by the American Thoracic Society (28). The control group did not receive treatment; they only undertook the same assessments before, during and after the follow-up.

### **Statistical analysis**

The descriptive variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile interval), and the categorical variables as relative and absolute frequency. The Shapiro-Wilk test was used to verify data distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) was performed for repeated measures to analyze the intra-groups differences. A t-test was performed for paired samples to compare the pre and post training means; another t-test (or the Mann-Whitney test when necessary, was performed) for independent samples in order to compare the means between the groups. A statistical significance of 5% was adopted ( $p < 0.05$ ) and the SPSS 21.0 software was used to analyze the data.

### **Results**

Twenty-five of a total of 130 individuals on dialysis in the unit were included in the trial, but only 20 completed the protocol, as shown in the flowchart in Figure 1. The sample consisted predominantly of men (73.7%), and the most prevalent base pathologies were systemic arterial hypertension and diabetes mellitus in both groups, followed by other causes (polycystic kidneys, necrotizing vasculitis and unknown causes). The sample characterization is shown in Table 1.

The ventilatory muscle strength evaluation performed by manovacuometry showed a difference between the reached and the predicted values for  $PI_{max}$  in both groups (CG:  $-70.8 \pm 24.6$  vs.  $-102.0 \pm 17.2$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0.001$ ; IMTG:  $-80.3 \pm 16.4$  vs.  $-101.9 \pm 12.8$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0.004$ ). During the baseline period there was no difference between the groups in relation to  $PI_{max}$  ( $p > 0.05$ ). After the high intensity IMT, there was an increase in the  $PI_{max}$ , which was already visible after the first week of exercise. After the five weeks of training, the  $PI_{max}$  reached 26.9 cmH<sub>2</sub>O (33.5%) (Figure 2). Table 2 shows the absolute values of  $PI_{max}$  over the five weeks of IMT in both groups.

When the absolute values of  $PI_{max}$  reached at the end of the training period were analyzed, it was possible to observe that there was no longer any difference between the values reached and the values predicted in IMTG ( $-107.2 \pm 21.9$  vs.  $-101.9 \pm 12.8$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0.410$ ), while in CG the difference between the values reached at the end of the follow-up in relation to the predicted values still remained ( $-82.6 \pm 20.2$  vs.  $-102.0 \pm 17.2$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0.02$ ).

As to functional capacity, both groups presented values smaller than the predicted distance walked (CG:  $444.0 \pm 135.2$  vs.  $549.3 \pm 91.7$  meters,  $p = 0.037$ ; IMTG:  $409.5 \pm 43.4$  vs.  $533.1 \pm 70.5$  meters,  $p = 0.004$ ). IMTG showed an increase in the distance walked after training ( $p = 0.01$ ) but not the control group (Figure 3).

When we analyzed the KDQOL-SF domains, there was an improvement in the “Energy/fatigue” domain score in the intervention group after training ( $59 \pm 15$  vs.  $64 \pm 11$ ,  $p = 0.028$ ), while in the control group there was a reduction in the “Physical Functioning” domain score ( $72 \pm 35$  vs.  $62 \pm 36$ ,  $p = 0.041$ ).

In Table 3, the quality of life questionnaire scores in CG and IMTG before and after the training period are described.

The endothelial function data did not show significant changes after the follow-up period in CG ( $8.0\pm 5.7$  vs.  $6.1\pm 3.1\%$ ;  $p=0.368$ ) and IMTG ( $7.8\pm 3.8$  vs.  $9.4\pm 3.4\%$ ;  $p=0.316$ ). Components of the enzymatic anti-oxidant defense system and oxidative damage indicators were analyzed to determine the state of peripheral oxidative stress in the controlled and trained subjects. It was found that catalase enzyme activity was not different after the follow-up period in the control group ( $63.1\pm 20.1$  vs.  $54.4\pm 16.1$  pmoles/mgprot;  $p=0.162$ ), nor in the IMTG ( $64.9\pm 23.7$  vs.  $68.5\pm 17$  pmoles/mgprot;  $p=0.755$ ). Also, the lipid lipoperoxidation values did not change during the same period in the controlled ( $6077.3\pm 2534.1$  vs.  $4708.2\pm 2245.3$  cps/mgprot;  $p=0.143$ ) and in the trained subjects ( $5684.6\pm 1972$  vs.  $6395.6\pm 1275.4$  cps/mgprot;  $p=0.309$ ).

Table 4 shows the results of cardiovascular autonomic control at rest before and after the follow-up period. A reduction of the mean of RR intervals occurred in the IMTG ( $p<0.05$ ).

## **Discussion**

The main result of this study was that it demonstrated, for the first time in the literature, that high intensity training of the inspiratory muscles for five weeks promotes an increase in inspiratory muscle strength, in functional capacity and in the quality of life of patients with CKD on HD. However, no differences were found regarding endothelial function, parameters of oxidative stress and cardiovascular autonomic control in neither group. The CG did not show any difference in the 6MWT.

Patients with CKD on HD present a reduction of inspiratory muscle strength, as already demonstrated by our group (36) and by other studies (24, 37). Cardiovascular, endocrine-metabolic and osteomyoarticular complications associated with protein

catabolism have a negative impact on the individual's capacity to perform exercises (4, 12).

The respiratory muscles are the contractile elements that establish the air flow between the lungs and the environmental air. The capacity to generate inspiratory pressure can be increased by generating a pressure threshold (38). This threshold can be produced and augmented by the training of the inspiratory muscles, what, besides increasing the muscle strength, improves resistance to fatigue and the redistribution of blood flow to the skeletal muscles (38).

According to the literature, the IMT increases  $PI_{max}$  and diminishes the feeling of dyspnea in patients with heart failure and respiratory disease (21, 22) and the weakness of the inspiratory muscles (<70% of predicted) (19-21). High intensity IMT can produce better results than low intensity training. However, in practice, high intensity training has not been indicated for patients who have dyspnea in daily life activities (39).

The literature suggests that, in patients with heart failure, low intensity IMT be performed against a resistance of 20-40% of  $PI_{max}$ , for 30 minutes/day, 3-4 times a week and preferably for a period of 8-12 weeks (39). On the other hand, high intensity IMT should be used against a resistance of 60-70% of  $PI_{max}$ , 3-4 times a day, for up to 10 minutes, preferably for 10 weeks without a break (39).

The magnitude of  $PI_{max}$  improvement observed in our study was 33.5%, which is a significant increment, clinically important and in accordance with most of the studies described in the literature in patients with chronic diseases (19, 40), healthy individuals (41) and even in kidney patients (24). This result is probably related to two main factors: the form of training used, which began with high loads (50%), with weekly increments (principle of overload), reaching values of up to 70% of  $PI_{max}$  in a short period of time; and the patients' clinical situation, which involved diminished ventilator

muscle strength compared to predicted values, and, at the same time, their willingness to perform the activity proposed.

Likewise, the IMTG showed an increase in exercise tolerance. These data corroborate those in the literature using IMT, but with a longer time of intervention in kidney patients than in our study (24, 25). Improved exercise tolerance after inspiratory muscle training can be partly explained by the attenuation of the inspiratory muscle metaboreflex described in patients with heart failure (42). These findings were recently confirmed by Olson et al. (43), who showed that the reduction of inspiratory muscle work increased the blood flow to the leg and the heart rate only in patients with HF. Thus, the conditioning of inspiratory muscles via IMT could attenuate the inspiratory metaboreflex with possible benefits to the improvement of exercise tolerance for patients with CKD.

Data from our group have already shown the direct relationship between increasing life expectancy by 5% for every 100 meters walked in the 6MWT by patients with CKD on HD (44). Available evidence suggests that the minimum important difference in chronic patients is 30 meters (28). The results obtained in this study point to clinical benefits for patients with CKD, since our findings agree with data in the literature.

As to quality of life, there was improvement in the “Energy/fatigue” domain in the IMT group, and reduction in the “Physical Functioning” domain score in the control group. Studies have already shown that improved functioning capacity is related to a better perception of the patients’ quality of life (4, 11). Likewise, it has already been found that IMT promotes these results in chronic patients (19, 22), and, for the first time, we demonstrated that high intensity and short duration training also promote an improvement in specific quality of life domains in patients with CKD on HD.

Although we have not managed to identify changes in endothelial function and oxidative stress parameters, studies have already shown that patients with CKD present a reduced bioavailability of nitric oxide, with impairment of the endothelial function (5, 6), chronic inflammatory and pro-oxidant state (6-8). Associated with these factors sympathetic hyperactivity (9) increases the risk of sudden death due to a cardiovascular event by approximately 40% (10) in the kidney disease population.

This study's limitations are the facts that no other physical or physiological variables were evaluated that allow the establishment of a causal relationship between the results found or even the mechanisms by which the effects were obtained. Most of the patients had a low level of education, and a compromised general health state with symptoms such as physical fatigue.

High intensity inspiratory muscle training for five weeks improved inspiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with CKD on HD.

## **Abbreviation List**

CKD: chronic kidney disease

HD: hemodialysis

CG: control group

IMTG: inspiratory muscle training group

PI<sub>max</sub>: maximum inspiratory pressure

6MWT: six-minute walk test

HRV: heart rate variability

## **Acknowledgments**

Author contributions: Plentz RDM and Dipp T had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. Macagnan FE, Fernandes R and Pinho A contributed to data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript. Schardong J, Bozzetto CB, and Godoy M contributed to collection of the data and maintenance of the database. Goldani JC contributed to the selection of patients for the study.

## References

1. Romão Júnior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26(6):1-3.
2. Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J.* 2010;103(2):140-6.
3. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2210-6.
4. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int.* 2003;63(1):291-7.
5. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis.* 2012;223(1):86-94.
6. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellström B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2747-52.
7. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJ. Oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(5):381-6, 98-403, 13-8.
8. Sharif MR, Chitsazian Z, Moosavian M, Raygan F, Nikoueinejad H, Sharif AR, et al. Immune disorders in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(2):84-96.
9. Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol.* 2009;22(2):208-15.
10. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl.* 2003(84):S197-200.
11. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Clin Nephrol.* 2004;61(4):261-74.
12. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):600-8.

13. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(5):680-7.
14. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):482-92.
15. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1845-54.
16. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther.* 2006;86(3):345-54.
17. Weiner P, Magadle R, Massarwa F, Beckerman M, Berar-Yanay N. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest.* 2002;122(1):197-201.
18. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2004;126(2):405-11.
19. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):757-63.
20. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J.* 2009;158(5):768.e1-7.
21. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytemir K, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med.* 2011;105(11):1671-81.
22. Shoemaker MJ, Donker S, Lapoe A. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of the evidence. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2009;20(3):5-15.
23. Marco E, Ramírez-Sarmiento AL, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J, et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):892-901.

24. Pellizzaro CO, Thomé FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(2):189-97.
25. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):62-8.
26. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;8:18.
27. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27.
28. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46.
29. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
30. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. [Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):375-81.
31. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
32. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):1-14.
33. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
34. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-6.
35. Gonzalez Flecha B, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic Biol Med.* 1991;10(2):93-100.

36. DIPP T, SILVA AMV, SIGNORI L, ULISSES, STRIMBAN TM, NICOLODI G, SBRUZZI G, et al. Força muscular respiratória e capacidade funcional na insuficiência renal terminal. 2010. p. 246-9.
37. Weiner P, Zidan F, Zonder HB. Hemodialysis treatment may improve inspiratory muscle strength and endurance. *Isr J Med Sci.* 1997;33(2):134-8.
38. McConnell AK, Romer LM. Respiratory muscle training in healthy humans: resolving the controversy. *Int J Sports Med.* 2004;25(4):284-93.
39. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure: a Dutch practice guideline. *Neth Heart J.* 2015;23(1):6-17.
40. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(6):489-96.
41. Segizbaeva MO, Timofeev NN, Donina ZA, Kur'yanovich EN, Aleksandrova NP. Effects of inspiratory muscle training on resistance to fatigue of respiratory muscles during exhaustive exercise. *Adv Exp Med Biol.* 2015;840:35-43.
42. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1663-71.
43. Olson TP, Joyner MJ, Dietz NM, Eisenach JH, Curry TB, Johnson BD. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *J Physiol.* 2010;588(Pt 13):2487-501.
44. Kohl LeM, Signori LU, Ribeiro RA, Silva AM, Moreira PR, Dipp T, et al. Prognostic value of the six-minute walk test in end-stage renal disease life expectancy: a prospective cohort study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(6):581-6.

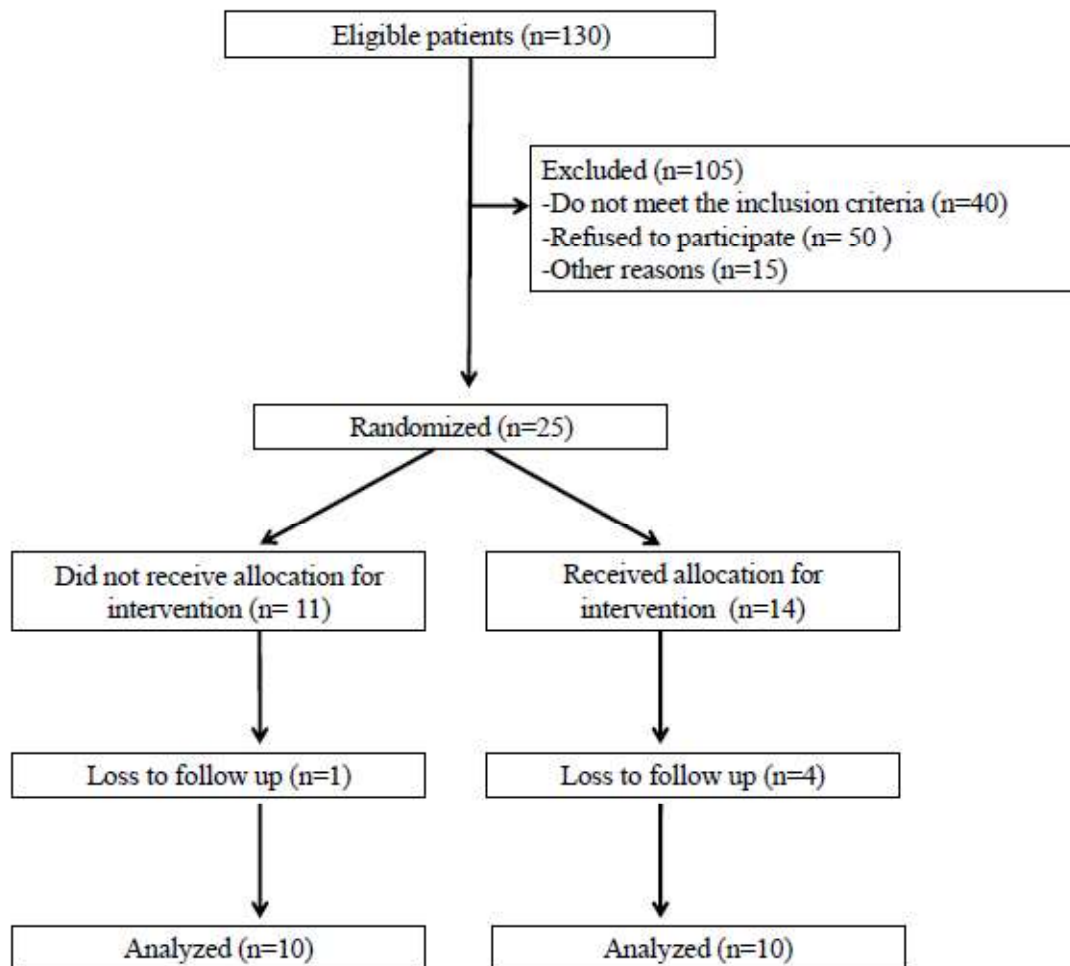


Figure 1. Patients' flow chart.

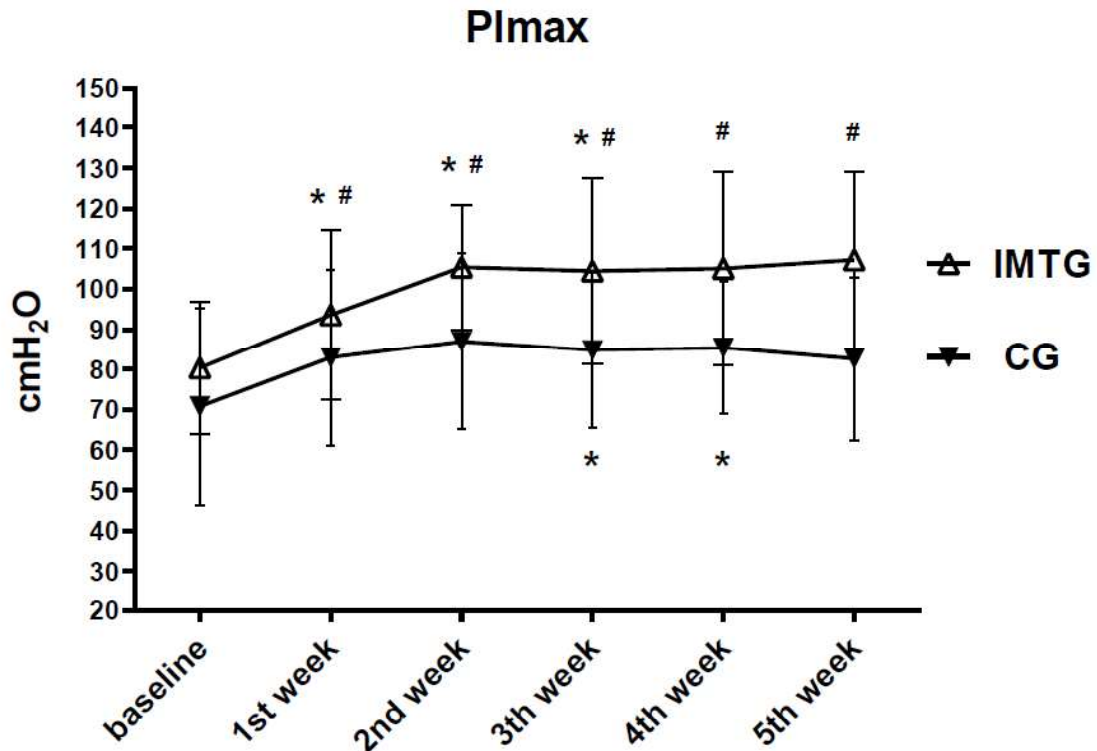


Figure 2. CG and IMTG's  $P_{I_{max}}$  behavior during the five weeks of high intensity IMT .  
 \*ANOVA one-way for repeated measures,  $p < 0.05$  vs. baseline; #  $t$  test for independent sample  $p < 0.05$  vs. CG.

### Distance walked 6MWT

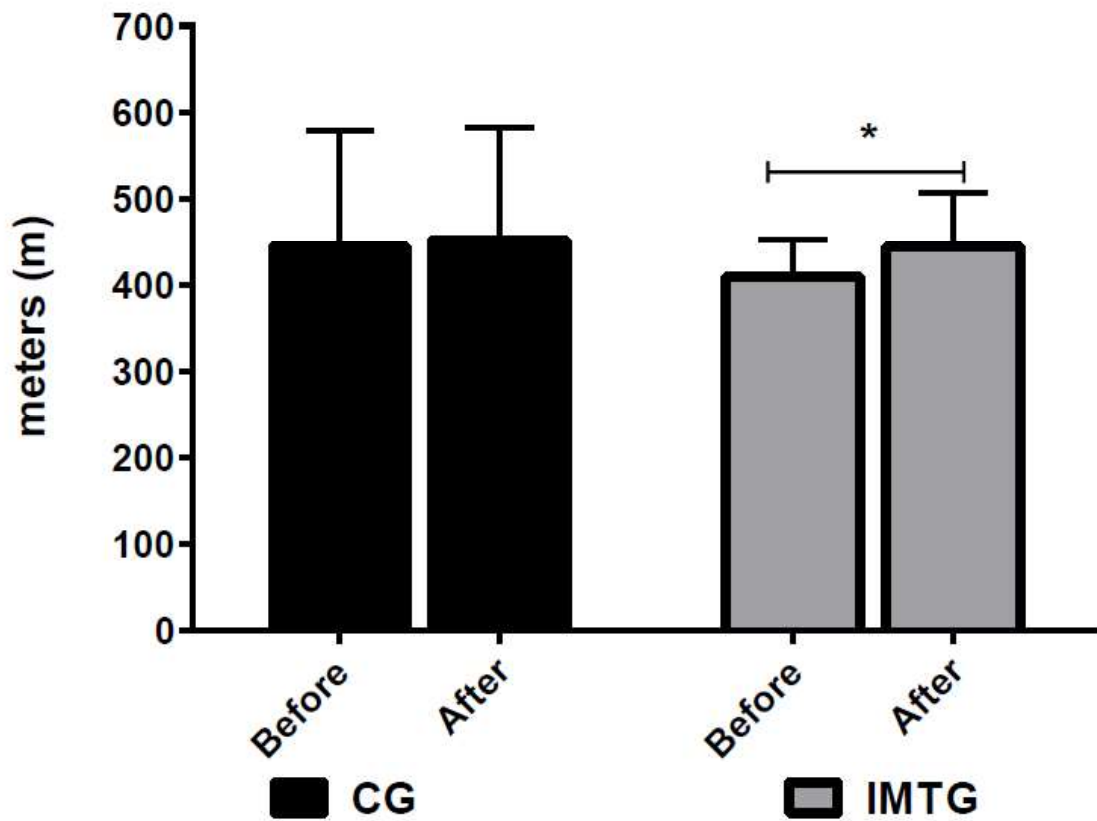


Figure 3. Distance walked in the 6MWT (CG: 444.0 ± 135.1 vs. 452.5 ± 129.2 meters,  $p = 0.647$ ; IMTG: 409.5 ± 43.4 vs. 444.3 ± 62.8 meters; \* $p = 0.01$ ).

Table 1. Patients' clinical characteristics

	CG (n = 10)	IMTG (n = 10)
Age (years)	57 ± 11	59 ± 11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 4.9	25.9 ± 4.9
Time of treatment (months)	36 (12-72)	36 (12 - 96)
SAP (mmHg)	143 ± 14	139 ± 14
DAP (mmHg)	85 ± 5	83 ± 5
Medication in use (%)		
Anti-hypertensive	70	67
Use of erythropoietin	60	65
Biochemistry		
URR (%)	66.2 ± 31.6	67.4 ± 20
Total Cholesterol (mg/dL)	175.2 ± 147.2	165.3 ± 45.6
HDL (MG/dL)	39.2 ± 9.7	48.0 ± 12.3

The data are expressed as mean ± standard deviation or median and interquartile interval (25-75); BMI: body mass index; SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure; URR: urea reduction rate; HDL: high density lipoprotein.

Table 2.  $PI_{\max}$  absolute values during the training period

$PI_{\max}$ (cmH <sub>2</sub> O)	CG (n = 10)	IMTG (n = 10)
Baseline	-70.8 ± 24.6	-80.3 ± 16.4
1st Week	-82.9 ± 21.9	-93.6 ± 21*
2nd Week	-87.0 ± 21.9	-105.4 ± 15.6 * #
3rd Week	-84.8 ± 19.3 *	-104.4 ± 23 * #
4th Week	-85.4 ± 16.5 *	-105.1 ± 24 #
5th Week	-82.6 ± 20.2	-107.2 ± 21.9 #

$PI_{\max}$  absolute values (mean ± standard deviation) of CG and IMTG. \*One-way ANOVA for repeated measures,  $p < 0.05$  vs. baseline; #  $t$  test for independent sample  $p < 0.05$  vs. CG.

Table 3. Quality of life questionnaire domains pre and post intervention.

KDQOL-SF domains	CG (n = 10)		IMTG (n = 10)	
	Pre	Post	Pre	Post
Symptoms and problems	73 ± 20	67 ± 25	80 ± 10	82 ± 12
Effects of kidney disease	68 ± 18	55 ± 24	69 ± 16	65 ± 20
Overload of kidney disease	50 (33-64)	37 (25-50)	44 ± 16	44 ± 17
Professional role	0 (0-11)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Cognitive function	77 ± 20	81 ± 17	82 ± 26	81 ± 23
Quality of social interaction	81 ± 15	76 ± 17	76 ± 15	77 ± 18
Sexual function	81 ± 24	72 ± 21	83 ± 19	90 ± 17
Sleep	67 ± 23	66 ± 28	75 ± 18	75 ± 17
Social support	80 ± 27	75 ± 31	72 ± 33	81 ± 31
Encouragement from the team	81 ± 31	80 ± 33	79 ± 20	85 ± 16
Patient satisfaction	60 ± 16	60 ± 25	76 ± 12	70 ± 18
Physical functioning	72 ± 35	62 ± 36*	77 ± 17	76 ± 21
Physical function	25 (0-69)	12 (0-75)	25 (0-75)	50 (0-75)
Pain	61 ± 21	58 ± 27	70 ± 25	69 ± 24
General health	55 ± 24	49 ± 27	57 ± 25	51 ± 25
Emotional well-being	72 ± 120	73 ± 18	72 ± 25	72 ± 24
Emotional function	50 (0-91,7)	33 (33-66)	67 (33-100)	67 (33-100)
Social function	69 (53-75)	62 (41-75)	78 ± 12	65 ± 23
Energy/fatigue	59 ± 16	60 ± 11	59 ± 15	64 ± 11*

KDQOL-SF: Kidney Disease Quality of Life – Short Form; \*p < 0.05.

Table 4. Cardiovascular autonomic control pre and post IMT at rest

Time domain	CG		IMTG	
	Pre	Post	Pre	Post
RR intervals	810 (736.2-923.3)	835 (665.5-917.4)	818 (741.5-940.3)	801.5 (681.6-923.1)*
HR	74 ± 12	74 ± 14	73 ± 11	77 ± 14
SDNN	8 (5.3-28.4)	14 (3.9-21.4)	9.6 (8.5-24.1)	8.2 (6.5-24.5)
RMSSD	6.3 (4.1-34.5)	9.5 (4.9-24.6)	8.7 (5.8-35.6)	6.1 (4.5-32.1)
pNN50	0 (0-10.5)	0.2 (0-4.7)	0 (0-9.4)	0 (0-7.1)
Frequency Domain				
LF (ms <sup>2</sup> )	33.5 (17.8-295.8)	76.5 (14-144.3)	46 (35-53)	26 (16-37)
HF (ms <sup>2</sup> )	18 (8-107.3)	35 (9.5-132.8)	29 (18-302)	13 (8-93)
LF n.u.	71.4 (45.6-75.5)	61.6 (42.1-79.1)	65.1 (16.6-70.1)	44.7 (26.5-74.9)
HF n.u.	28.5 (24.4-54.3)	38.3 (20.8-57.6)	34.6 (29.1-82.8)	55.1 (24.5-73.2)
LF/HF	2.5 (0.8-3.1)	1.6 (0.8-3.9)	1.9 (0.2-2.5)	0.8 (0.4 -3)

RR: mean of RR intervals; SDNN: standard deviation of the RR intervals; RMSSDs: mean square root of differences of

successive RR intervals; pNN50: percentage of RR intervals lasting more than 50 ms; LF: low frequency; HF: high

frequency; LF/HF: sympathovagal balance; \*p < 0.05 vs. pre TMI.

## **6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A DRC é um problema de saúde pública que acarreta aumento nos custos do tratamento e impacto negativo na vida dos pacientes. Trata-se de uma doença catabólica que leva a inúmeras alterações em diversos sistemas, prejudicando a capacidade do indivíduo de realizar exercício, bem como limitando as atividades de vida diária. Medidas não farmacológicas podem ser adotadas como estratégia na melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida desses pacientes.

Novas modalidades de treinamento estão sendo propostas, como o treinamento muscular inspiratório, uma alternativa às metodologias tradicionais de exercício físico com ótimos resultados em diferentes populações, desde sujeitos saudáveis até pacientes com alguma doença crônica.

Dessa forma, os resultados deste estudo demonstraram a eficácia do TMI na melhora da força muscular inspiratória, da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com DRC em HD.

## ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Exercícios respiratórios para pacientes com doença renal em hemodiálise

**Pesquisador:** Rodrigo Della Múa Plentz

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 33836114.0.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 832.142

**Data da Relatoria:** 09/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de Doutorado - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
Ensaio clínico randomizado controlado.

**Desfecho Primário:**

Capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

**Desfechos Secundários:**

Domínios do questionário de qualidade de vida através do Kidney Disease and Quality of Life- Short Form (KDQOL-SFTM)

Força muscular ventilatória avaliada pelas medidas de pressão máxima inspiratória e pressão máxima expiratória através da manovacuometria.

Força e resistência muscular de membros inferiores, através do teste de sentar-levantar.

Controle autonômico será avaliado pela análise da variabilidade da frequência cardíaca com frequencímetro.

Análise de função endotelial da artéria braquial pela técnica de dilatação mediada por fluxo.

Análise de parâmetros de estresse oxidativo pela dosagem de proteínas, atividade das enzimas catalase, superóxido dismutase e lipoperoxidação.

Local da Pesquisa: Ambulatório de Hemodiálise da Policlínica Santa Clara do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 832.142

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Verificar o efeito do TMI sobre a capacidade funcional de pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise.

Objetivo Secundário:

Verificar os efeitos do TMI sobre a qualidade de vida. Verificar os efeitos do TMI sobre a força muscular ventilatória. Verificar os efeitos do TMI sobre a força proximal de membros inferiores. Verificar os efeitos do TMI sobre a função endotelial. Verificar os efeitos do TMI sobre o controle autonômico cardiovascular. Verificar os efeitos do TMI sobre parâmetros de estresse oxidativo

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos mínimos, o treinamento TMI pode levar a efeitos semelhantes aos do exercício físico como taquicardia, sudorese, cansaço, dor muscular, ou algum desconforto relacionado à utilização do equipamento.

Benefícios:

Entre os potenciais benefícios da intervenção, poderá ocorrer um melhora dos parâmetros avaliados após o período de treinamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Amostra 24 pacientes.

Grupo controle - 12 -Realizarão somente as avaliações pré e pós intervenção.

Grupo intervenção - 12 -Treinamento muscular inspiratório.

Critério de Inclusão:

Pacientes com IRC em hemodiálise por mais de 3 meses; Clearance da uréia durante a hemodiálise (Kt/V1.2);

Critério de Exclusão:

Disfunção cognitiva que impeça a realização das avaliações, assim como incapacidade para compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Pacientes com sequela recente de acidente vascular encefálico; Doença osteoarticulares ou musculoesqueléticas incapacitantes; Hipertensão não-controlada (PAS > 230mmHg e PAD > 120mmHg); IC maior que III segundo a NYHA ou descompensada; Diabetes não-controlada (glicemia > 300mg/dL); Angina instável; Estado febril e/ou doença infecciosa; Insuficiência respiratória aguda; Infarto agudo do miocárdio recente (dois meses); Tabagista ativo; Alterações vasculares periféricas em membros inferiores como trombose venosa profunda ou tromboangeite obliterante.

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 832.142

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos e Declarações apresentadas obrigatórias estão adequadas.

O anexo 2 - questionário foi adequado, a identificação será realizada através do número do paciente, impossibilitando a identificação através do nome.

O TCLE foi adequado, a linguagem está clara de fácil entendimento e consta o título do estudo nas duas folhas.

O orçamento foi adequado, informando todos os gastos, mesmo os que serão adquiridos com verba de edital (CNPQ, UFCSPA) e as análises que serão realizadas colaboração com o Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Laboratório de Espécies Ativas de Oxigênio da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As Pendências foram solucionadas.

O projeto está aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 832.142

PORTO ALEGRE, 15 de Outubro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Claudio Teloken**  
**(Coordenador)**