

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Antônio Paulo André de Castro**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM  
INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

**Juiz de Fora  
2018**

**Antônio Paulo André de Castro**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

**Orientadores:** Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Barros Costa

**Juiz de Fora  
2018**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Castro, Antônio Paulo André de.

EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

: ABNT / Antônio Paulo André de Castro. -- 2018.

102 p.

Orientador: Rogério Baumgratz de Paula

Coorientadora: Mônica Barros Costa

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Treinamento Resistido Intradialítico. 2. Doença Renal Crônica. 3. Força Muscular. 4. Capacidade Funcional. 5. Qualidade de Vida. I. Paula, Rogério Baumgratz de , orient. II. Costa, Mônica Barros, coorient. III. Título.

**Antônio Paulo André de Castro**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

Aprovada em 06 de dezembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA:

---

PROF<sup>o</sup> DR. ROGÉRIO BAUMGRATZ DE PAULA  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup>. DENISE MAFRA  
Universidade Federal Fluminense

---

PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup>. FABIANA OLIVEIRA BASTOS BONATO  
Hospital Universitário da UFJF

---

PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup>. MARIA AUGUSTA DE MENDONÇA LIMA  
Universidade Presidente Antônio Carlos

---

PROF DR. MATEUS CAMAROTI LATERZA  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os pacientes e profissionais que lutam diariamente por um tratamento digno e respeitoso.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por conceder-me a existência, a saúde e a oportunidade de chegar até aqui.

À minha esposa Maria Rita, que suportou bravamente e soube me apoiar nesta intensa jornada. Sendo por tantas vezes minhas asas, minhas pernas, meu ponto de equilíbrio e minha fortaleza. Obrigado, luz da minha vida!

Aos meus irmãos, Paulinho e Allano, que desde a infância estiveram ao meu lado e foram, por tantas vezes, minhas únicas referências e proteção.

Aos meus amigos Victor Rosa, Sérgio Barbosa, Dilmerson Oliveira, Henrique Mansur, Guilherme Vaz, Jeferson Vianna e Jefferson Novaes que estiveram sempre ao meu lado me incentivando a acreditar e seguir firme na batalha. Vocês foram fundamentais!

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde da UFJF por todo apoio e estrutura necessários para realização deste projeto. Em especial, à secretária Débora que sempre esteve à disposição para os auxílios e informações necessárias.

Aos colegas de Renato Erothildes, Celso Moraes e Jaime Netto pelas ajudas e conversas ao longo desses anos.

A toda equipe de funcionários da Fundação IMEPEN.

Ao Centro de Tratamento de Doenças Renais (CTDR) e toda sua equipe de funcionários, vocês foram especiais nesse projeto.

Aos colegas Dr<sup>a</sup> Danielle Guedes e Dr Júlio Lovisi pelas conversas e cafés. Tenho grande admiração e respeito por vocês.

Ao Dr Rogério Baumgratz de Paula por acreditar, aceitar e orientar este desafio, sempre com grande competência e maestria, além de me conduzir no campo da Nefrologia e no mundo da Ciência. Agradeço por me conceder a oportunidade em realizar um sonho.

À Dr<sup>a</sup> Mônica Barros Costa, o motivo real desta tese. “Aquele café” mudou o rumo da minha caminhada! Seu exemplo de profissionalismo e caráter será sempre um ideal a ser perseguido por mim. Serei eternamente grato a você!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e à Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais por suporte financeiro.

*“If I have seen further, it is by standing upon shoulders of Giants”*

Isaac Newton (1676)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A perda de massa muscular, comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD), resulta em redução da força muscular (FM) e da capacidade funcional (CF). Estudos destacam o impacto negativo dessa associação na qualidade de vida (QV) e aumento do risco para hospitalização, quedas e mortalidade nesta população. Nos últimos anos o treinamento resistido (TR) tem sido utilizado como abordagem terapêutica em diversas condições crônicas de saúde para aumento da FM e da CF e melhoria da QV.

**OBJETIVOS:** Investigar o efeito de 3 meses de treinamento progressivo intradiálitico (TRPI) de alta intensidade nos níveis de FM, CF e QV de pacientes com DRC.

**METODOLOGIA:** Vinte e sete pacientes sedentários foram divididos em grupo controle (GC) e grupo treinamento (GT). A idade média dos pacientes foi de  $55,5 \pm 10,6$  anos; o tempo em HD: 50,0 (21,5 – 136,5) meses; IMC:  $25,5 \pm 20,8$  kg/m<sup>2</sup>). O GT foi submetido a 3 meses de TRPI de alta intensidade, 3 vezes por semana, durante a primeira hora da HD. A intensidade do treinamento foi determinada pela percepção subjetiva do esforço (15 a 17 na escala de BORG - “pesado” a “muito pesado”). Foram realizados exercícios para os principais grupos musculares (dorsais, peitoral, deltóide, quadríceps, isquiotibiais, flexores plantar, abdômen e flexores e extensores de cotovelo) utilizando halteres e caneleiras. Realizou-se teste de handgrip para determinar a FM, teste de sentar-levantar em 30 segundos (TSL-30”) e a velocidade de caminhada usual (VCU) para determinar a CF. Para avaliação da QV aplicou-se o questionário SF-36.

**RESULTADOS:** Após 875 sessões de TRPI não foram observadas intercorrências que implicassem na suspensão do treinamento ou atendimento fora da rotina dos pacientes. O TRPI se associou a aumento da FM ( $27,5 \pm 11,9$  vs  $33,6 \pm 11,5$  kgf;  $p=0,013$ ), do TSL-30” ( $12,4 \pm 3,9$  vs  $16,7 \pm 4,7$  repetições;  $p<0,001$ ), da VCU ( $1,10 \pm 0,27$  vs  $1,24 \pm 0,24$  m/s;  $p<0,012$ ) e a todos os domínios da QV. No GC observou-se reduções da FM ( $29,5 \pm 11,8$  vs  $27,9 \pm 11,7$  kgf) e da VCU ( $1,05 \pm 0,19$  vs  $0,93 \pm 0,32$  m/s) com manutenção no TSL-30” ( $11,4 \pm 3,9$  vs  $12,4 \pm 4,6$ ).

**CONCLUSÃO:** O TRPI, em pacientes com DRC em HD, aumentou efetivamente a FM, a CF e a QV. Além disso, o treinamento mostrou-se seguro e bem tolerado pelos pacientes, não sendo associado a complicações clínicas.

**Palavras-chave:** Treinamento de Resistência; Insuficiência Renal; Diálise Renal; Qualidade de Vida; Força Muscular.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Loss of muscle mass, common in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD), results in reduced muscle strength (MS) and physical capacity (PC). Studies highlight the negative impact of this association on quality of life (QoL) and increase the risk for hospitalization, falls and mortality in this population. **OBJECTIVES:** To investigate the effect of 3 months of high intensity progressive resistance training (PRT) on the MS, PC and QoL levels of patients with CKD. **METHODS:** Twenty-seven sedentary patients were divided into control group (CG) and training group (TG). The mean age was  $55.5 \pm 10.6$  years; the time in HD: 50.0 (21.5 - 136.5) months; BMI:  $25.5 \pm 20.8$  kg / m<sup>2</sup>). The TG underwent 3 months of high-intensity PRT three times a week during the first hour of HD. To control intensity training was used Borg scale (15 to 17 - "heavy" and "very heavy"). Exercises were performed for the main muscular groups (dorsal, pectoral, deltoid, quadriceps, hamstrings, flexors, abdomen and flexors and extensors of elbow) using dumbbells and weighted ankle-cuffs. The handgrip test was performed to determine an MS, 30-s sit-to-stand (30STT) and a usual walking speed (UWS) to determine a PC. For the evaluation of QoL, the SF-36 questionnaire was applied. **RESULTS:** After 875 sessions of PRT, there was no intercurrentence that implicated in the suspension of training or in the routine care of patients. The PRT was associated with an increase in MS ( $27.5 \pm 11.9$  vs  $33.6 \pm 11.5$  kgf,  $p = 0.013$ ), 30SST ( $12.4 \pm 3.9$  vs.  $16.7 \pm$  (P <0.001), UWS ( $1.10 \pm 0.27$  vs  $1.24 \pm 0.24$  m / s,  $p < 0.012$ ) and all domains of QoL. In the GC was observed reductions of MS ( $29.5 \pm 11.8$  vs  $27.9 \pm 11.7$  kgf) and UWS ( $1.05 \pm 0.19$  vs  $0.93 \pm 0.32$  m / s) with maintenance in 30SST ( $11.4 \pm 3.9$  vs  $12.4 \pm 4.6$ ) were observed. **CONCLUSION:** PRT, in patients with CKD in HD, effectively increased the MS, the PC, and the QoL. In addition, the training was safe and well tolerated by the patients and was not associated with clinical complications.

**Keywords:** Renal failure, hemodialysis, strength training, physical capacity, exercise, quality of life

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Estadiamento da DRC segundo o KDIGO (2012) .....	04
Figura 1	Fatores de risco cardiovascular tradicionais e não tradicionais na doença renal crônica .....	07
Quadro 2	Sumário das informações dos principais estudos com treinamento resistido na população com doença renal crônica .....	16
Figura 2	Protocolo de treinamento .....	26
Figura 3	Fluxograma com as etapas de desenvolvimento da pesquisa .....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (Opcional)

AVDs	Atividades de vida diária
CF	Capacidade funcional
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
FM	Força muscular
FM <sub>máx</sub>	Força muscular máxima
GC	Grupo controle
GNC	Glomerulonefrite crônica
GT	Grupo treinado
HAS	Hipertensão arterial
HD	Hemodiálise
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OMS	Organização Mundial de Saúde
QV	Qualidade de vida
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF	Taxa de filtração glomerular
TR	Treinamento resistido
TRPI	Treinamento resistido progressivo intradialítico
TRS	Terapia renal substitutiva
TSL-30"	Teste de sentar-levantar em 30 segundos
VCU	Velocidade de caminhada usual

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2. <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
2.1. <b>DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	4
2.1.1. <b>Definição, classificação e epidemiologia</b> .....	4
2.1.2. <b>Complicações da doença renal crônica</b> .....	6
2.1.2.1. <i>Doença cardiovascular</i> .....	6
2.1.2.2. <i>Disfunção neuromuscular e capacidade física</i> .....	9
2.2. <b>QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	11
2.3. <b>TREINAMENTO FÍSICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	13
2.3.1. <b>Treinamento resistido na doença renal crônica</b> .....	14
3. <b>JUSTIFICATIVA</b> .....	20
4. <b>HIPÓTESE</b> .....	20
5. <b>OBJETIVOS</b> .....	21
5.1. <b>OBJETIVO GERAL</b> .....	21
5.2. <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	21
6. <b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	23
6.1. <b>DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES ESTUDADOS</b> .....	23
6.2. <b>CRITÉRIOS PARA PARTICIPAÇÃO E INCLUSÃO</b> .....	23
6.3. <b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b> .....	23
6.4. <b>AVALIAÇÕES E REAVALIAÇÕES</b> .....	23
6.5. <b>PROTOCOLO DE TREINAMENTO</b> .....	25
6.6. <b>ANÁLISES ESTATÍSTICAS</b> .....	27
6.7. <b>ASPECTOS ETICOS</b> .....	28
7. <b>RESULTADOS</b> .....	29
7.1. <b>ARTIGO 1</b> .....	30
7.2. <b>ARTIGO 2</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS</b> .....	31
<b>ANEXOS</b> .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidades estruturais e/ou funcionais nos rins, por um período igual ou superior a três meses, com implicações para saúde, sendo classificada de acordo com a causa, o nível da taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível de albuminúria (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013). Dados epidemiológicos apontam aumento anual do número de casos de DRC em taxas alarmantes, ocasionando elevados custos para o sistema de saúde (KDIGO, 2012; JHA et al., 2013; CORESH et al., 2007). De acordo com Jha et al. (2013) a prevalência da DRC na população mundial, em seus diferentes estágios, varia entre 8 e 16%.

No Brasil, dados registrados entre 1994 e 2005 revelaram que o número de pacientes em terapia renal substitutiva, ou seja, no estágio 5 da doença, elevou-se de 24.000 para cerca de 65.000 (JÚNIOR, 2004). De acordo com o relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2017, estima-se que o número estimado de pacientes com DRC em tratamento dialítico seja de 126.583. Somente no ano de 2017, o número estimado de pacientes que iniciaram o tratamento dialítico foi de 40.307 (SESSO et al., 2018).

A DRC é caracterizada por alterações físicas, emocionais e sociais que elevam substancialmente as taxas de morbimortalidade nesta população (JUNYENT et al., 2010; WEN et al., 2008; VANHOLDER et al., 2005), tendo como principais causas de óbito os eventos cardiovasculares prematuros (ECKARD et al., 2009; VANHOLDER et al., 2005; HOSTETTER, 2004). Dentre os fatores responsáveis por tais prejuízos, destacam-se os distúrbios endócrinos e metabólicos, além da disfunção do sistema neuromuscular responsáveis pela redução da capacidade funcional (CF) (DOMANSKI; CIECHANOWSKI, 2012; JUNYENT et al., 2010; ODDEN; SHILIPAK; TARGER, 2009; JOHANSEN et al., 2003).

Pacientes com DRC, quando comparados a indivíduos sem a doença, com características demográficas semelhantes, apresentam menores indicadores de CF, redução da força muscular (FM) e da capacidade cardiorrespiratória (CHAN et al, 2009; LIN e CURHAN, 2008; JOHANSEN, 2007; BAKEWALL et al., 2002).

A disfunção do sistema neuromuscular observada nestes pacientes é decorrente de inúmeros fatores, tais como distúrbios hormonais, aumento do catabolismo, anemia, acidose metabólica, resistência insulínica, estado inflamatório, desnutrição e neuropatia (DUNGEY et al., 2013; DOMANSKI; CIECHANOWSKI, 2012; ADAMS; NORASTOLA, 2006; FAHAL et al., 1997). Desde as fases iniciais da doença, estes fatores se associam diretamente à redução da força muscular, à limitação funcional e à redução da atividade física habitual (WORKENEH;

MITCH, 2010; CHAN; CHEEMA; SINGH, 2007; CASTANEDA, 2002). A perda de massa muscular observada nesse grupo de pacientes reduz sua capacidade física e os torna cada vez mais intolerantes à prática de exercício físico, contribuindo para a instalação de um ciclo vicioso de comportamento sedentário (BEDDHU et al., 2009; McINTYRE et al., 2006). Como consequência, observam-se adaptações negativas no metabolismo energético e na perfusão muscular, instalando-se o estado catabólico, que potencializa os riscos de morbimortalidade, sobretudo, por eventos cardiovasculares (VANHOLDER et al., 2005; GO et al., 2004; KINGTH et al., 2003). Além disso, estes pacientes apresentam baixa tolerância ao exercício físico e redução do condicionamento físico (KOSMADAKIS et al., 2010; JOHANSEN et al., 2003; 2005; 2007) decorrentes da própria limitação imposta pelo processo dialítico (PAINTER, 2009; JOHANSEN, 2007; CHEEMA; SINGH, 2005).

Em sentido oposto à evolução natural da DRC, programas de treinamento físico, realizados concomitantemente ou não às sessões de hemodiálise (HD), têm sido propostos e se mostrado seguros e eficientes, com efeitos positivos sobre os sistemas endocrinometabólico, cardiovascular e neuromuscular (GREENWOOD et al., 2012; DONG et al., 2011; BALAKRISHNAN et al., 2010; CHENN et al., 2010; CHEEMA et al., 2007).

A prevenção da perda de massa e força musculares associada à DRC requer medidas baseadas nos tratamentos farmacológico e nutricional e no treinamento físico (K/QODI, 2002). Ao promover estímulos capazes de minimizar a degradação muscular, o treinamento resistido (TR) é reconhecido como intervenção terapêutica coadjuvante contra os efeitos deletérios provocados pela DRC no sistema muscular (CHEEMA et al., 2007; CHEEMA; SINGH, 2005; JOHANSEN et al., 2003). Adicionalmente, o treinamento físico é capaz de promover adaptações fisiológicas que podem melhorar acentuadamente a capacidade funcional e a qualidade de vida (QV) neste grupo de indivíduos (KOSMADAKIS et al., 2010; CHEEMA; SINGH, 2005; PAINTER, 2005).

Apesar de diversos estudos apontarem benefícios em parâmetros clínicos, físicos e psicológicos em decorrência do treinamento físico, alguns autores não conseguiram confirmar tais efeitos (CHEEMA et al., 2014; SMART et al., 2013; HOWDEN et al., 2012; HEIWE; JACOBSON, 2011; MUSATA et al., 2010; STORER, 2009; LEEHEY et al., 2009; PECHTER et al., 2003). Acredita-se que essas discrepâncias ocorram, em parte, devido à diferença de intensidade, volume, frequência e método de treinamento aplicado, bem como do período de acompanhamento entre os protocolos estudados. Nesse sentido, os efeitos do treinamento resistido progressivo intradialítico (TRPI) de moderada a alta intensidade, seguindo os

princípios do treinamento físico e sua periodização, sobre a capacidade funcional, o nível habitual de atividade física e a qualidade de vida precisam ser melhor investigados.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

#### 2.1.1. Definição, classificação e epidemiologia

De acordo com as diretrizes para Prática Clínica, Avaliação e Tratamento da DRC da *National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K/DOQI* (2013) a DRC é definida por anormalidades na estrutura e/ou na função renal, por um período superior a três meses com implicações para saúde, sendo classificada com base na causa, na TFG e nível de albuminúria. A partir dessa definição e com base na TFG estimada a partir da creatinina sérica, a DRC é categorizada em seis estágios (Quadro 1).

**Quadro 1:** Estadiamento da Doença Renal Crônica

Estágios	Descrição	TFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Função Renal
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥90	Normal ou alta
2	Lesão renal com leve diminuição da TFG	60-89	Ligeiramente reduzida
3A	Lesão renal com moderada diminuição da TFG	45-59	Ligeira a moderadamente reduzida
3B	Lesão renal com moderada diminuição da TFG	30-44	Moderada a severamente reduzida
4	Lesão renal com acentuada diminuição da TFG	15-29	Severamente reduzida
5	Falência renal funcional ou em TRS	<15	Insuficiência renal

TFGe: taxa de filtração glomerular calculada a partir da creatinina sérica; TRS: terapia renal substitutiva. Adaptado de KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*.

Por não conseguir exercer suas funções regulatórias, metabólicas, excretórias e endócrinas, os rins perdem a capacidade de manter a homeostase corporal, levando a uma série de complicações, com efeitos adversos sobre a saúde. Dentre as complicações da DRC, destacam-se acúmulo de toxinas urêmicas, disfunções endócrinas, estado inflamatório crônico de baixo grau, anemia, perda de massa muscular, acidose metabólica e complicações neurológicas (CHILLON; MASSAY; STENGEL, 2015; DRWAS; BABINEAU; RAHMAN, 2012). Como consequência, esse grupo de pacientes apresenta maior risco de fragilidade,

elevado risco cardiovascular além de maior morbimortalidade e taxa de hospitalização. Paralelamente, tornam-se sedentários, apresentam redução da CF e da densidade mineral óssea, com prejuízos significativos na QV (BEDDHU et al., 2010; GANSEVOORT et al., 2013; SHLIPAK et al., 2005; WEN et al., 2008; VANHOLDER et al., 2005; TORINO et al., 2014; TENTORI et al., 2010; ODDEN; WHOOLEY; SHLIPAK, 2004; YASERE et al., 2015; LOPES et al., 2014; CHAN et al., 2009).

A DRC constitui importante problema de Saúde Pública em todo o mundo, com uma prevalência que tem atingido proporções alarmantes. De acordo com dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (USRDS, 2016), aproximadamente 15% da população adulta norte americana, ou seja, 48 milhões de pessoas, apresenta algum grau de DRC, sendo a maioria no estágio 3. No Brasil, embora não haja estudos multicêntricos de base populacional, dados apresentados no Inquérito Brasileiro de Diálise, a partir das unidades de diálise cadastradas na Sociedade Brasileira de Nefrologia, apontam que o número de pacientes com DRC em diálise tem aumentado ao longo dos anos (SESSO et al., 2018). De acordo com esses dados, o número estimado de pacientes em diálise é de 126.583, sendo a HD a principal modalidade de tratamento de substituição da função renal.

Dentre as principais causas de DRC no Brasil, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) lidera com 35% dos casos, seguida pelo diabetes mellitus (DM) com 29%, glomerulonefrites crônicas (GNC) com 11% e doença renal policística do adulto com 4%. Outros diagnósticos e causas indefinidas somam 20% dos casos (SESSO et al., 2016). Em decorrência do crescente número de casos, os gastos diretos do Ministério da Saúde com a terapia renal substitutiva (TRS), englobando apenas HD e diálise peritoneal (DP), ultrapassaram 2 bilhões de reais, somente no ano de 2016. Além disso, vale ressaltar o elevado dano psicossocial relacionado às complicações inerentes à DRC.

### 2.1.2. Complicações da doença renal crônica

A progressão da DRC ocorre de maneira lenta e assintomática, de tal modo que, durante as fases iniciais da doença, os rins conseguem se adaptar e manter a homeostase do organismo. Embora os néfrons sejam dotados de capacidade adaptativa, esses mecanismos são limitados, o que leva à perda da capacidade de autorregulação da TFG, do equilíbrio da volemia, do controle pressórico e dos eletrólitos, juntamente com a perda da função endócrina dos rins. Em fases intermediárias da DRC, a sintomatologia intensifica-se surgindo anemia, acidose metabólica, agravamento da hipertensão arterial, edema, fraqueza e mal-estar (ROMÃO JR., 2004). Em fases avançadas, em virtude da síndrome urêmica, o paciente apresenta importante sintomatologia e disfunção de diversos os órgãos e sistemas que, por sua vez, determina efeitos negativos sobre o metabolismo e as funções cardiovascular, endócrina e osteomioarticular. Ao atingir valores de TFG inferiores a  $15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , geralmente é necessário o início da TRS.

Embora a TRS ofereça maior sobrevida ao paciente, o tratamento não é capaz de restaurar a condição de normalidade da função renal (K/DOQI, 2013). Como consequência, pacientes com DRC, principalmente aqueles em HD, apresentam importante redução da QV e elevados índices de mortalidade.

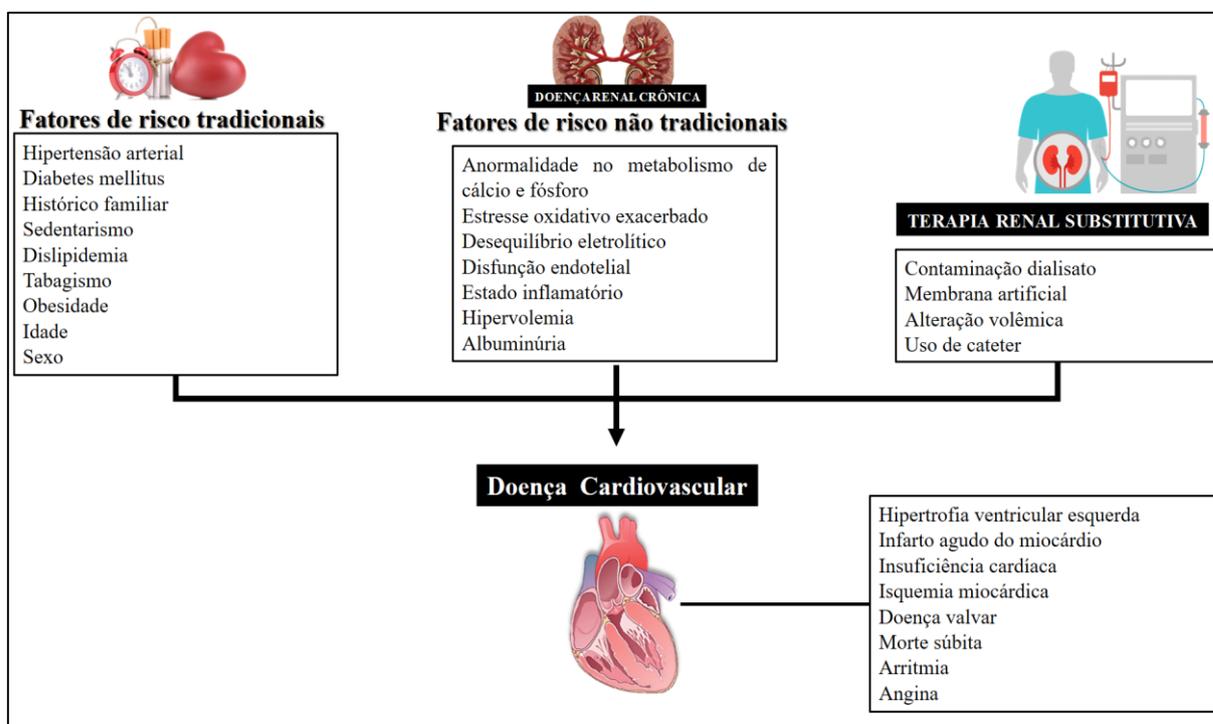
#### 2.1.2.1. Doença cardiovascular

Pacientes com DRC apresentam elevada morbidade e risco de mortalidade prematura, especialmente devido a eventos cardiovasculares. Segundo os *Guidelines on Evaluation and Management of Cardiovascular Diseases* da *National Kidney Foundation* (2005), todo paciente com DRC deve ser considerado de alto risco cardiovascular. Esse risco se faz presente desde os estágios iniciais da doença e aumenta em paralelo à queda da TFG, podendo atingir valores 30 vezes superiores ao da população em geral (LEVEY et al., 1998; van der VELDE et al., 2011; MATSUSHIDA et al., 2010). A doença cardiovascular (DCV) é considerada a principal causa de mortalidade nesta população, sobretudo nos pacientes em HD, nos quais é responsável por cerca de 60% dos óbitos (GANSEVOORT et al., 2013; SARNAK et al., 2003; SANARK; LEVEY, 2000).

A elevada incidência e a gravidade da DCV nesses pacientes resultam do somatório de fatores de risco tradicionais e não tradicionais (SARNAK; LEVEY, 2000). Assim como na população geral, a idade, o sexo masculino, o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade, a

dislipidemia, a HAS e o DM são considerados fatores de risco tradicionais e comumente estão presentes nos pacientes com DRC. Já os fatores de risco não tradicionais, resultantes do acúmulo de toxinas urêmicas, da anemia, da albuminúria, da inflamação crônica, das anormalidades no metabolismo de cálcio e do fósforo, do estresse oxidativo, do desequilíbrio eletrolítico e da sobrecarga volumétrica são específicos da fisiopatologia da DRC. De maneira independente ou em associação, estes fatores resultam em alterações cardíacas estruturais e funcionais (GANSEVOORT et al., 2013; SARNAK, 2003; K/DOQI, 2005).

De maneira geral, no paciente em HD, os fatores de risco cardiovascular, as vias fisiopatológicas associadas à DRC e a própria TRS associam-se e conduzem a amplo espectro de DCV, que engloba a doença vascular aterosclerótica e as cardiomiopatias, resultantes, sobretudo, da hipertrofia e da dilatação ventricular esquerda. Como manifestações clínicas, destacam-se a doença arterial periférica, as doenças valvares cardíaca, a isquemia miocárdica e a insuficiência cardíaca (GANSEVOORT et al., 2013; SARNAK, 2003). Na figura 1, encontra-se uma representação esquemática das vias de associação entre os fatores de risco cardiovascular tradicionais e não tradicionais e suas consequências sobre o sistema cardiovascular.



**Figura 1:** Fatores de risco cardiovascular tradicionais e não tradicionais na doença renal crônica

Na DRC, a DCV pode ser prevenida ou tratada através de modificações no estilo de vida e intervenções farmacológicas, direcionadas tanto para os fatores de risco tradicionais quanto para não tradicionais. De modo geral, as modificações no estilo de vida envolvem cessação do tabagismo, adequação dietética e prática de exercícios físicos, que devem ser encorajadas desde o início do tratamento e reforçadas ao longo do mesmo.

Além dos prejuízos ao sistema locomotor, a inatividade física é reconhecida como importante fator de risco para o desenvolvimento e o agravamento de outras condições crônicas de saúde, como obesidade, DM e HAS (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012). Devido à sua relevância enquanto fator de risco de morbidade e mortalidade e sua elevada prevalência entre os pacientes com DRC, o sedentarismo deve ser combatido nesse grupo de pacientes (BOWLBY et al., 2016; GOMES et al., 2015; COBO et al., 2014; PAINTER; MARCUS, 2013). Diversos estudos apontam a relação inversa entre o risco cardiovascular e o nível de atividade física, tanto na população geral (HALLAL et al., 2012; KOHL et al., 2012; KODAMA et al., 2009) quanto em pacientes com DRC (ZELLE et al., 2017; JOHANSEN et al., 2000; ZAMOJSKA et al., 2006; AVESSANI et al., 2012). Em recente estudo de coorte retrospectivo, no qual foram avaliados 192 pacientes em HD, Shimoda et al. (2017) mostraram que, em um período de sete anos, a redução da atividade física associou-se significativamente a pior prognóstico, independente das características clínicas basais dos indivíduos.

Considerado como indicador de saúde, o condicionamento físico está associado à habilidade de cada indivíduo em realizar as atividades de vida diária (AVDs) com vigor e sem fadiga (ARTERO et al., 2012; GARBER et al., 2011). Um de seus principais componentes, a força muscular pode ser definida como a capacidade de um músculo ou grupamento muscular em gerar força ou torque, resistir a contrações repetidas ao longo do tempo ou manter a contração por longo período de tempo (KNUTTEGEN; KRAEMER, 1987). Estudos prospectivos têm mostrado que a FM está inversamente associada à taxa de mortalidade por todas as causas e também por DCV (ARTERO et al., 2012; RUIZ et al., 2008; SASSAKI et al., 2007).

Em pacientes com DRC, o condicionamento muscular encontra-se significativamente reduzido, o que potencialmente pode elevar o risco de morbidade e mortalidade nesta população, além de levar a perda da autonomia para realização das AVDs, piora da qualidade de vida e reforço do comportamento sedentário (PAINTER et al., 2000; JOHANSEN, 2007; LIN e CURHAN, 2008; CHAN et al., 2009; JOHANSEN, 2010; MORISHITA; TSUBAKI; SHIRAI, 2017).

### *2.1.2.2. Disfunção muscular e deterioração da capacidade física*

Devido à restrição dietética espontânea, ao consumo inadequado ou insuficiente de proteínas e à hipoalbuminemia, acreditava-se que a má nutrição fosse a principal causa da disfunção muscular (MITCH, 2002; 2007). Entretanto, estudos de histologia e morfologia, tanto em modelos animais quanto em humanos, sugerem que outros mecanismos também estão envolvidos nas vias de disfunção muscular, destacando-se a uremia, a anemia, a exacerbação do sistema ubiquitina-proteossoma, o excesso de angiotensina II, a inflamação crônica e o próprio tratamento hemodialítico, além de outras alterações hormonais, imunológicas e miocelulares (WORKENEH; MITCH, 2010; JOHN et al., 2013; HAN et al., 2011; DOMANSKI; CIECHANOWSKI, 2012; KAIZU et al., 2003; IKIZLER et al., 2002). Adey et al. (2000), por meio de biópsia muscular realizada em 12 pacientes com DRC e dez indivíduos controle, corroboram este postulado ao demonstrarem que pacientes com DRC possuem reduções significativas do conteúdo de enzimas mitocondriais oxidativas e da síntese de proteínas musculares contráteis, indicando uma relação negativa entre a função renal e a disfunção muscular. Em pacientes urêmicos, a anormalidade mais frequente na morfologia muscular é a atrofia das fibras musculares do tipo II (DIESEL et al., 1993; LEWIS et al., 2012), as quais são responsáveis pela contração rápida dos músculos e essenciais para realização de grande parte das AVDs.

Além disso, pacientes com DRC em HD apresentam CF significativamente menor quando comparados a indivíduos sem a doença, independentemente do método utilizado para avaliação (FAHAL et al., 1997; PAINTER et al., 2000; JOHANSEN, 2007; LIN e CURHAN, 2008; CHAN et al, 2009; JOHANSEN, 2010; MORISHITA; TSUBAKI; SHIRAI, 2017). Moore et al. (1998), ao avaliarem dois dos fatores-chave para a resposta cardiovascular durante o exercício, o débito cardíaco e a diferença arteriovenosa de oxigênio, observaram que estes parâmetros se encontram significativamente reduzidos em pacientes com DRC em HD, quando comparados a indivíduos saudáveis. De maneira semelhante, Johansen et al. (2003), ao avaliarem a área de secção muscular transversa e a FM máxima dos músculos dorsiflexores em um grupo de 38 pacientes com DRC e comparar com um grupo controle, ambos sedentários, observaram significativa atrofia muscular, maior conteúdo de elementos não contráteis e redução da FM no grupo com DRC.

Embora parte da disfunção muscular apresentada por pacientes com DRC possa ser corrigida por intervenções farmacológicas e nutricionais como, por exemplo, o uso de eritropoietina para correção da anemia e a adequação dietética para um aporte nutricional

adequado, a perda de massa muscular e a redução da performance física persistem e progridem ao longo da doença nestes pacientes (KOUFAKI et al., 2002). A redução da CF secundária a DRC gera perda de massa muscular, fraqueza e fadiga excessivas, o que torna esses pacientes intolerantes a esforços de maior duração e lhes impõe severas limitações físicas, afetando a capacidade de realização de tarefas motoras do dia a dia, sejam simples ou complexas, contribuindo para baixa QV e aumento da mortalidade. (PAINTER, 2009; PAINTER; ROSHANRAVAN, 2013; SUTCLIFFE et al., 2017).

Estudos têm evidenciado associação entre baixa CF e risco aumentado de hospitalização, de queda e de morte (DeOREO, 1997; KNIGHT et al., 2003). Dados de 10.030 pacientes em HD acompanhados no *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (MAPES et al., 2003) mostraram que a cada redução de dez pontos no escore do componente físico de QV, avaliado pelo questionário SF-36, há aumento do risco relativo ajustado de morte de 1,29 vezes. Paralelamente, dados de estudo prospectivo realizado por McAdams-DeMarco e Gimenez (2012), com 143 pacientes em HD, com idade  $60,6 \pm 13,4$  anos e acompanhados por  $24 \pm 13,4$  meses, mostram que 41% dos indivíduos apresentam pelo menos uma limitação para realização das AVDs. Além disso, a incapacidade de realização das AVDs associou-se a menor sobrevida: os pacientes com limitação apresentaram aumento de 3,37 vezes do risco de mortalidade, quando comparados àqueles que sem limitação. Achados similares da associação entre o fenótipo de fragilidade e mortalidade também foram reportados em 336 pacientes com DRC, nos quais a presença de fragilidade resultou em aumento de 2,5 vezes no risco de morte (ROSHANRAVAN et al., 2012).

Todavia, apesar da recomendação do KDOQI para avaliação da função física e de estar a deterioração da CF em pacientes com DRC documentada na literatura, esta entidade clínica é muitas vezes ignorada, sub-relatada e inadequadamente tratada na prática clínica (BENNETT, 2017).

## 2.2. QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Além de outros fatores de prognóstico na DRC, a redução da QV tem se mostrado preditor independente de morbidade e mortalidade nesta população (LOWRIE et al., 2003; MAPES et al., 2003; TESTA; SIMONSON, 1997). A partir de uma perspectiva multidimensional, complexa e subjetiva, envolvendo não apenas a ausência de doença, mas também as sensações de bem estar físico, emocional e social, a Organização Mundial de Saúde (OMS) define a QV como a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, valores e preocupações, incluindo saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações pessoais, sociais e crenças (WHOQOL Group, 1995).

No que tange à relação entre QV e DRC, observa-se que pacientes com DRC apresentam pior QV, em função da própria doença e das limitações impostas pelo seu tratamento (EVANS et al., 1985; OGUTMEN et al., 2006). Durante anos, buscou-se o aumento da expectativa de vida em pacientes com DRC, mas apesar dos avanços alcançados com a terapia renal substitutiva, estes não se mostraram suficientes para impedir a perda de QV. Particularmente no paciente em HD, observam-se graves limitações físicas e metabólicas que impactam negativamente sobre a QV e contribuem diretamente para o aumento de hospitalizações e mortalidade (KALANTAR-ZADEH et al., 2001; TSAI et al., 2010; OKUBO et al., 2013; van LOON et al., 2017). Dados extraídos do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), envolvendo mais de 10.030 pacientes, mostraram que baixos escores de QV estão associados a maior risco de hospitalização e morte, independentemente das características demográficas e das comorbidades. E ainda, escores inferiores a dez pontos para o componente físico se associaram a maior risco ajustado de mortalidade (MAPES et al., 2003).

Dentre os fatores que podem afetar a QV na DRC destacam-se a idade, o estado nutricional, a CF e o estado emocional (PAINTER et al., 2000; LEE; KIM; KIM, 2015; NAYANA et al., 2016). Estudos mostram que, em pacientes com DRC, o componente físico da QV é o mais afetado, sendo inferior ao da população geral e semelhante ao de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (DeOREO, 1997; KALANTAR-ZADEH et al., 2001). A redução da CF, causada em parte pela disfunção muscular, é um dos principais sinais observados nestes pacientes, gerando dificuldade ou incapacidade para realização das AVDs, como caminhar ou levantar-se da posição sentada, destacando-se como um dos principais responsáveis pela redução da QV, particularmente em sua dimensão física (McCLELLAN et al., 1991; KALANTAR-ZADEH; UNRUH, 2012; van LOON et al., 2017).

DeOreo (1997), em estudo prospectivo de dois anos de duração, comparou 1.000 pacientes em HD com um grupo controle de 2.474 indivíduos e mostrou que o domínio físico da QV foi o mais afetado ao longo do tempo, enquanto o domínio emocional permaneceu semelhante ao do grupo controle. Por outro lado, uma boa capacidade física tem sido apontada como fator protetivo da QV em pacientes com DRC (TSAI et al., 2010). Painter et al. (2000) mostraram que pacientes com maior nível de atividade física possuíam escore do componente físico do SF-36 significativamente superior ao de pacientes sedentários, dados compatíveis com o estudo de DeOreo (1997) que reporta que um aumento de cinco pontos no escore do componente físico pode resultar em probabilidade de sobrevivência 10% maior, nessa população.

Recentemente, tem-se buscado melhora da QV em pacientes com DRC por meio de abordagens terapêuticas que consideram os aspectos físicos, emocionais e sociais (KDIGO, 2006). Nesse sentido, intervenções voltadas para o aumento da CF parecem constituir uma estratégia para aumento da QV em pacientes em HD. Estudos apontam que o TR, por ser capaz de estimular o desenvolvimento da massa muscular e aumento da CF, melhora a QV de idosos e pacientes em diversas condições crônicas de saúde (GIULIANO et al., 2017; CHAN; CHEEMA, 2016) justificando a adoção dessa estratégia para melhorar a QV na DRC.

### 2.3. TREINAMENTO FÍSICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Nos últimos anos, avanços relacionados ao retardo na progressão da perda da função renal e ao tratamento da DRC têm sido alcançados. No entanto, à medida que a TFG diminui, ainda se observa substancial redução na expectativa e na qualidade de vida nesse grupo de indivíduos (NEILD, 2017). Estudo de coorte prospectivo de base populacional demonstrou que existe uma relação linear negativa entre a TFG e expectativa de vida, de tal modo que um paciente de 30 anos em TRS pode ter a expectativa de vida reduzida em até 12 anos (TURIN et al., 2012). Outro fator impactante na QV, na longevidade, na morbidade e na mortalidade é o nível de atividade física (BIZE; JOHNSON; PLOTNIKOFF, 2007; JIA; LUBETKIN, 2014).

O engajamento em programas de atividade física pode reduzir a incidência de diabetes do tipo 2, de diversos tipos de cânceres e outras condições crônicas de saúde (SMITH et al., 2017; KYU et al., 2016; GARBER et al., 2011), além de se associar a melhor QV (BIZE; JOHNSON; PLOTNIKOFF, 2007). A inatividade física e o baixo nível de condicionamento físico em pacientes com DRC são considerados fatores de risco para mortalidade prematura tão importantes quanto o tabagismo, a dislipidemia e a HAS. Sietsema et al. (2004) apontam que baixa CF, expressa por  $VO_{2\text{pico}}$  inferior a 17,5 mL/min./kg, pode ser considerada forte preditor de mortalidade nesta população. Dados de 15.368 voluntários adultos com e sem DRC que participaram do *National Health and Nutrition Survey III* (NHANES III), apontam que aproximadamente 60% dos pacientes com DRC eram insuficientemente ativos ou inativos. Observou-se, ainda, que a taxa de mortalidade nesses indivíduos foi significativamente superior àquela apresentada por indivíduos considerados suficientemente ativos (BEDDHU et al., 2010).

Por outro lado, estudos demonstram que o aumento do nível de atividade física, seja pelo treinamento físico seja pela prática de atividades físicas durante as horas de lazer, é capaz de melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, a capacidade funcional, os parâmetros bioquímicos, a densidade mineral óssea e a QV, além de reduzir o risco cardiovascular e de mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC (MARINHO et al., 2016; REBOREDO et al., 2015; CHEEMA et al., 2014). Pacientes com DRC, quando submetidos a programas de treinamento físico podem não apenas ter seu risco cardiovascular reduzido, como recuperar e/ou melhorar seu desempenho em AVDs, aumentar a força muscular e a capacidade respiratória, além de melhorar o controle pressórico e a função cardíaca. Além disso, é possível observar a redução do estado inflamatório e da atrofia muscular, bem como o aumento da eficiência da diálise, a redução de indicadores de depressão e o aumento na QV (PAINTER et al., 2000; PARSONS et al., 2004; JOHANSEN et al., 2006; SUH et al., 2002; LEVENDOGLU

et al., 2004; CAPITANINI et al., 2008; HEADLEY et al., 2002; PARSONS; TOFFELMIRE; VLACK, 2006; TENTORI, 2008; CHEEMA, 2008).

Embora seja crescente o número de evidências que apontem o treinamento físico como uma terapêutica adjuvante no tratamento da DRC, até o momento, ainda existe um grande desafio em se determinar qual método, intensidade, volume e frequência de treinamento proporcionariam melhores adaptações, maior taxa de aderência e aumento dos aspectos associados à QV relacionada à saúde em pacientes com DRC em HD.

### 2.3.1. Treinamento físico resistido na doença renal crônica

Em pacientes com DRC, o treinamento físico tem sido investigado desde o início da década de 80 (JOHANSEN; PAINTER, 2012; JOHANSEN, 2007; CHEEMA; SINGH, 2005; GOLDBERG et al., 1980). Ainda que alguns benefícios do TF no tratamento da DRC já estejam bem documentados, a maioria dos estudos foi conduzida com o treinamento aeróbico isolado ou combinado com o treinamento resistido de baixa a moderada intensidade (CHEEMA e SINGH, 2005; PAINTER, 2005; JOHANSEN, 2007; BOHM, HO, DUHAMEL, 2010; KOSMADAKIS et al., 2010; REBOREDO et al., 2010; 2014; BESSA et al., 2014; HAMADA et al., 2016; CHAN; CHEEMA, 2016). Nesse contexto, sabe-se que o potencial dessas abordagens em estimular adaptações significantes no sistema neuromuscular parece ser limitado.

Nesse sentido, DePaul et al. (2002), após submeterem 20 pacientes em HD a 12 semanas de treinamento físico intradialítico, composto por 20 minutos de exercício em cicloergômetro combinado a TR de baixa intensidade antes ou após a HD, verificaram que apesar do aumento na capacidade aeróbia, não houve diferença na performance no teste de 6' de caminhada e na QV. Resultados semelhantes também foram encontrados por Koh et al. (2010), após 24 semanas de treinamento aeróbio, tanto pelo grupo que se exercitou durante as sessões de diálise quanto pelo grupo que realizou as atividades em domicílio.

Acredita-se que tais resultados estejam associados à incapacidade dos pacientes em sustentarem os estímulos em intensidade suficiente para gerarem adaptações, devido às alterações metabólicas e estruturais no sistema neuromuscular, à perfusão muscular diminuída e à anemia, oriundas da DRC e da própria HD (SUZUKI et al., 1995; PAINTER; MOORE, 1994; BRADLEY et al., 1990; MAYER; THUM; GRAF, 1989). Além disso, a redução na massa e na força muscular gera intolerância a esforços e fadiga precoce em exercícios cíclicos de média a longa duração, características comuns aos programas de treinamento aeróbio. Outro

importante fator a se destacar é o acometimento das fibras musculares do tipo II, que são responsáveis pela contração rápida dos músculos e são ativadas para a realização da maioria das AVDs (DIESEL et al., 1993; LEWIS et al., 2012), mas que não são estimuladas de maneira eficiente com o treinamento aeróbio.

Por outro lado, existem evidências de que o TR pode ser considerado uma abordagem para prevenção e reversão do quadro de complicações neuromusculares nesta população. Do ponto de vista metodológico, o TR caracteriza-se pela realização de contrações musculares contra uma resistência (carga) que pode ser feita por máquinas, pesos livres (barras, anilhas, halteres e caneleiras) e/ou o peso do próprio corpo. Em geral, o programa de treinamento é organizado em grupos de exercícios realizados em séries (conjunto de repetições de determinado movimento) separadas por intervalos de recuperação com duração variada (FLECK; KRAEMER, 2008). Todavia, as adaptações decorrentes deste método de treinamento estão atreladas aos seus princípios básicos de progressão (SCHOENFELD et al., 2014; RATAMESS et al., 2009; FRY, 2004; WERNBOM; AUGUSTSSON; THOMEÉ, 2007).

Embora estudos apontem que treinar em intensidades mais elevadas possibilitem respostas adaptativas superiores para a FM, tanto na população em geral quanto em algumas doenças crônicas (BORDE; HORTOBÁGYI; GRANACHER, 2015; SEYNNES et al., 2004), programas de TRPI de moderada a alta intensidade em pacientes com DRC são escassos e necessitam ser melhor estudados (CHAN; CHEEMA, 2016; BARCELLOS et al., 2015; SAWANT; HOUSE; OVEREND, 2014). No Quadro 2, encontram-se descritas informações dos principais estudos com TR na população com DRC em HD.

Diante das informações apresentadas no Quadro 2, nota-se que ainda existem poucos estudos nessa população e que os resultados são controversos. A escassez de estudos e a variedade de protocolos de treinamento empregados dificultam o entendimento dos fatores associados aos benefícios do TR e seus efeitos na CF e na QV de pacientes com DRC. Desse modo, o estudo dos efeitos do TRPI de moderada a alta intensidade, utilizando equipamentos de baixo na FM, na CF e na QV de indivíduos com DRC, bem como as possíveis associações entre elas são necessários.

**Quadro 2:** Sumário das informações dos principais estudos com treinamento resistido na população com doença renal crônica

Identificação do estudo	Objetivo	População Estudada	Principais <i>Outcomes</i>	Protocolo de Treinamento	Principais Achados	Observações
<b>De PAUL et al, 2002</b> <b>Canadá</b>	Investigar o efeito de um programa de exercício combinado sobre a capacidade física e a força muscular de pacientes com DRC usuários de eritropoietina	Paciente (H/M) em HD > 3 meses em uso de eritropoietina;  GT: 20 → 15 Idade: 55±16 anos tempo HD: 50±57 meses  GC 18 → 14 Idade: 54±14 anos tempo HD: 55±54 meses  Grupo Saudável	Teste de esforço submáximo em ciclo ergômetro Teste de força muscular de 5 repetições máximas Teste de caminhada de 6 minutos Qualidade de vida (SF-36) Questionário de sintomas (Laupacis KDQ)	12 semanas de treinamento, 3 vezes por semana  Treinamento aeróbico: cicloergômetro durante HD, 20 minutos; PSE: 13 (um pouco pesado)  Treinamento resistido: Apenas para membros inferiores (flexão e extensão de joelhos); pré ou pós HD; carga progressiva; 3 x 10 x 50% de 5RM → 125% de 5RM  Equipamento: máquina  Grupo controle se exercitou por 30 minutos, com exercícios de alongamento e movimentos livres sem carga	Aumento significativo em:  Potência do teste ergométrico submáximo para o GT Aumento da força muscular  Teste de caminhada, qualidade de vida e variáveis clínicas: sem diferença	Pacientes em uso de EPO por cerca de 2 anos  Treinamento supervisionado  Aderência de 76%
<b>HEADLEY et al, 2002</b> <b>EUA</b>	Determinar o efeito de 12 semanas de TR sobre a força muscular e a capacidade funcional	16 → 10 pacientes (H/M) em HD  Id: 42,8±4,4 anos  HD: 41,6±19 m	Composição corporal Força isocinética em 90, 120 e 150°/s; Handgrip Teste de caminhada de 6 min Velocidade de caminhada (usual e máxima) TSL-10 repetições	12 semanas de treinamento, 3 vezes por semana, sendo uma vez com exercícios domiciliares, utilizando faixa elástica  8 a 9 exercícios; 1 → 3 séries de 10 repetições PSE: 10 a 12 (entre muito leve e ligeiramente pesado)  Equipamento: máquinas e faixa elástica  Carga progressiva	Força muscular aumentou cerca de 13% no torque a 90°/s Para as demais velocidades avaliadas não houve diferença  Força muscular avaliada pelo handgrip não modificou  Tanto a distância percorrida no teste de caminhada de 6 min quanto a velocidade de caminhada aumentaram significativamente  O tempo para a realização do TSL-10 repetições diminuiu significativamente	Dados bioquímicos não se modificaram  Aderência 87,7% Treino supervisionado
<b>van VILSTEREN; GREEF; HUISMAN, 2005</b> <b>Holanda</b>	Analisar e comparar os efeitos de um programa de pré-condicionamento físico sobre o comportamento perante à prática de exercícios físicos, condicionamento físico, e qualidade de vida de	103 pacientes (H/M) foram randomizados  GC= 43 pacientes Id: 58±16 anos HD: 46,8±52,92 meses  GT: 53 pacientes	VO2 pico TSL-10 repetições Tempo de reação Qualidade de vida (RAND-36) Peso corporal Pressão arterial Colesterol total	12 semanas de treinamento Treinamento Resistido pré-HD e Treinamento Aeróbico intra- HD TR: exercícios calistênicos, flexibilidade e exercícios com carga baixa Não descreve a metodologia do treinamento, relata apenas que o TR foi realizado em uma sala de ginástica mantida pelo centro de HD	Melhora significativa em: tempo de reação tempo do TSL-10 repetições  Vitalidade, percepção geral da saúde melhoraram  Aumento do Kt/V	Aderência de 88%

	pacientes em HD sedentários	Id: 52±15 anos HD: 38,64±48,96 meses	Hematócrito Hemoglobina Kt/V			
<b>JOHANSEN et al, 2006 EUA</b>	Comparar modificações na MLG, área e força musculares, performance física e funcionalidade auto referida de pacientes com DRC em HD, em uso de decanoato de nandrolona	79 pacientes foram randomizados nos seguintes grupos:  Placebo (n=20) Id: 56,8±13,8 anos HD: 25,5 (3-156) meses  Decanoato de nandrolona (n=19) Id: 55,7±13,4 anos HD: 40,0 (3-288) meses  Placebo + TR (n=20) Id: 54,4±13,6 anos HD: 33,0 (3,5-108) meses  Decanoato de ND + TR (n=20) Id: 55,5±12,5 anos HD: 14,0 (4-152) meses	Composição corporal Força muscular Qualidade de vida	Treinamento Resistido intra HD, durante 12 semanas TR: supervisionado Exercícios apenas para MMII Uso de caneleiras 3x semana 60% de 3RM, iniciando com 2 x 10 repetições e progredindo para 3 séries	68 pacientes completaram o protocolo  Pacientes que receberam decanoato de nandrolona aumentaram: peso corporal, área muscular do quadriceps e creatinina sérica  Apenas os grupos que receberam o TR tiveram o nível de força aumentado  Nem o TR ou o uso de decanoato de nandrolona se associaram a aumento da performance física e do nível de atividade física  TR aumentou apenas o componente físico da QV	Uso de decanoato de nandrolona  Aderência de 89±8%  Não houve melhora em parâmetros clínicos
<b>CHEEMA et al, 2007 Austrália</b>	Determinar se TR isolado poderia induzir mudanças na quantidade e qualidade muscular de pacientes com DRC em HD	Pacientes em HD, H/M foram randomizados:  GT: n=20 Idade: 60 anos HD: 39,6 meses  GC: n=24 Id: 65 anos HD: 19,2 meses	Composição corporal por TC Pico de força dos extensores do joelho, abdutores do quadril e tríceps braquial Capacidade de exercício (TC6 min) Qualidade de vida (SF-36) Aderência e eventos adversos	12 semanas de treinamento Treinamento Resistido intra HD TR supervisionado, 3x semana Exercícios <i>full-body</i> Uso de caneleiras, halteres e faixas elásticas PSE: 15 a 17 (Borg); 2 x 8 a 10 repetições  Grupo controle não recebeu qualquer tipo de estímulo, apenas cuidado usual	Não houve diferença na área muscular, entre os grupos  GT aumentou significativamente: qualidade muscular, força muscular; peso corporal; IMC; circunferência da coxa  PCR-us diminuiu no GT e aumentou no GC  Qualidade de vida: GT melhorou função física e vitalidade, GC piorou em todos os domínios	Aderência de 85,1%  Não foram observados eventos adversos associados ao treinamento físico
<b>BENNETT et al, 2007 Austrália</b>	Explorar os efeitos de um programa de exercícios intra HD sobre QV, índices nutricionais, capacidade física e marcadores bioquímicos, utilizando	Pacientes em HD H/M GT: n=11 Idade: 58 anos HD: 31 meses  GC: n=11	Qualidade de vida ( <i>Quality of Life Index Dialysis Verson III</i> )  Avaliação nutricional: calórias, componentes nutricionais, vitaminas,	Treinamento resistido e aeróbico 6 a 12 meses (algumas variáveis foram avaliadas em momentos diferentes)  Não detalha a prescrição dos exercícios	QV: saúde geral e função física melhoraram. Demais domínios sem modificações  Redução do fosfato sérico. Demais parâmetros	Estudo piloto  Criação de uma máquina para exercícios intradialíticos apenas para MMII

	máquina desenvolvida para exercícios durante a HD	Idade: 60 anos HD: 36 meses	minerais, peso seco, IMC, albumina, potássio, ureia, fosfato  Capacidade Funcional: TSL-30", rosca bíceps, sentar e alcançar; TUG, teste de subir e descer de 2 min  Dados bioquímicos: albumina, potássio, hemoglobina, fosfato, Kt/V		bioquímicos não se modificaram  Todos os testes de capacidade física melhoraram significativamente  Parâmetros bioquímicos: melhora dos níveis de fosfato sérico e ureia	
<b>CORRÊA et al, 2009 Brasil</b>	Avaliar os efeitos do treinamento muscular na capacidade funcional e na qualidade de vida em pacientes com DRC em HD	Pacientes em HD N: 7 HD: 4,9 anos IMC: 26 kg/m <sup>2</sup> Idade: 54,7 anos	Qualidade de vida (SF-36) Força muscular para extensores do joelho (teste 1RM)	Treinamento resistido Duração: 5 meses 2 x semana 45 minutos Intradialítico 3 x 10 (50% 1RM) 1 x 25 (30% 1RM)	Resultados conflitantes, após a intervenção: aumento de alguns aspectos da QV (aspectos físicos) pior desempenho no TC6 min	Protocolo de baixa intensidade Treino de força a 50% de 1 RM  Pequeno número de participantes
<b>AFSHAR et al, 2010 Irã</b>	Determinar os efeitos de exercício aeróbico e resistido intradialítico no perfil lipídico e inflamatório de pacientes em HD	Apenas homens N=21 3 grupos de 7: C, Ae, TR) Idade: 50 anos	Creatinina, Kt/V, ureia, hemoglobina, albumina, PCR-us, TGL, HDL-c, LDL-c, Colesterol total	Grupo Ae Grupo TR 8 semanas 3 x semana Ae: 5'+10-30'+5' PSE: 12-16 TR: MMII PSE:15-17 (60% - 3RM) 2 → 3 sets x 8	Redução significativa, no grupos treinamento: creatinina sérica PCR-us Não houve modificação nos parâmetros de perfil lipídico	Apenas homens participaram
<b>FREIRE et al., 2013 Brasil</b>	Avaliar os efeitos da atividade física de baixa intensidade durante a HD sobre Kt/V	15 pacientes Ambos os sexos	Peso pré e pós HD Ureia pré e pós HD Kt/V 3 meses antes e 3 meses após o protocolo	Treinamento isotônico de baixa intensidade (Alongamentos) 3 meses Exercícios de alongamento para membros superiores e inferiores	Não houve diferença no peso (pré e pós) Kt/V melhorou significativamente	Exercício de baixa intensidade  Faixa etária dos pacientes variou de 20 a >70 anos
<b>ANDING et al, 2015 Alemanha</b>	Estudar os efeitos em longo prazo de um programa de exercício físico estruturado durante sessões de HD	Pacientes em HD N: 46 H/M Idade: 63 anos HD: 4 anos IMC: 27,1 kg/m <sup>2</sup>  3 grupos: baixa, moderada e alta aderência	Desfechos primários: parâmetros clínicos e bioquímicos no primeiro ano  Desfechos secundários: Taxa de aderência após 5 anos de intervenção	Combinado: aeróbico e resistido Intradialítico Duração: 1 e 5 anos 2 x semana (30 minutos cada) Aeróbico: 50 a 75 FCres Resistido: 50 a 70% RM em 1min	Melhoria: TC6min TUG TSL60" SF-36 Potência aeróbica Força muscular	Protocolo com carga progressiva  Mostrou melhoria nos parâmetros avaliados e taxa de aderência acima de 80%, após 5 anos  Protocolo de treinamento resistido

						baseado em repetições máximas em 1min.
<b>BENNETT et al, 2015</b> <b>Australia</b>	Investigar os efeitos de um programa de TRI progressivo sobre a função física de indivíduos em HD	228 foram recrutados 57 abandonaram 171 foram avaliados em pelo menos 2 momentos	Função física (TSL-30"; 8-foot TUG)	TRI progressivo G1 – 36 sem inter G2 – 24 sem inter G3 – 12 sem inter 6 exercícios (para grupos musculares dos membros superiores e inferiores) com bandas elásticas, sendo: 2 x 15-20 repetições	Piora do TSL-30" pré intervenção e aumento pós intervenção Aumento do TUG pré intervenção e diminuição pós intervenção Não foi possível fazer análises da QV	Todos os exercícios foram realizados na posição sentada Apenas uma sessão supervisionada
<b>ESGALHADO et al, 2015</b> <b>Brasil</b>	Avaliar os efeitos agudos do TRI sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com DRC em HD	16 pacientes H: 5/ M: 11 Idade: 44,4 anos IMC: 23,3 kg/m <sup>2</sup> HD: 61,6 meses	Parâmetros antropométricos Albumina, cálcio, fosforo, potássio, creatinina, hemoglobina, hematócrino, ureia, Kt/V Enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx, MDA) PCR-us	TRI Faixa elástica e caneleiras Sessão controle e sessão de intervenção 4 exercícios 60% de 1RM (protocolo proposto por Cheema et al, 2007)	SOD reduziu Não houve diferença em: CAT, GPx, MDA e PCR-us	<del>Os dados apontam que</del> TRI foi incapaz de reduzir o estresse oxidativo e o estado inflamatório

HD: hemodiálise; GT: grupo treinado; GC: grupo controle; RM: repetições máximas; EPO: eritropoietina; TR: treinamento resistido; TSL: teste de sentar e levantar; PSE: percepção subjetiva do esforço; FCres: frequência cardíaca de reserva; TUG: time up go; PCR-us: proteína c reativa ultrasensível; MLG: massa livre de gordura; TC: tomografia computadorizada; QV: qualidade de vida.

### 3. JUSTIFICATIVA

De acordo com dados epidemiológicos mundial e nacional, o número de casos de DRC tem crescido anualmente, ocasionando elevados custos para o Sistema de Saúde. Dada sua elevada prevalência, associada ao alto índice de sedentarismo nesta população, bem como a gravidade da doença e o seu elevado percentual de mortalidade, aproximadamente 20% ao ano em nosso país, tanto as diretrizes nacionais quanto internacionais preconizam fortemente a inserção do treinamento físico como parte do tratamento DRC.

Sabe-se que indivíduos com DRC, sobretudo aquele tratamento hemodialítico, apresentam anormalidades metabólicas que contribuem para a redução da massa muscular esquelética, que parece está associado à diminuição da força e redução da capacidade funcional podendo comprometer a qualidade de vida destes pacientes e resultar em aumento da taxa de hospitalização e mortalidade.

Embora seja crescente o número de evidências que investigaram o treinamento físico como uma terapêutica adjuvante no tratamento da DRC, até o momento, os resultados ainda parecem controversos quanto ao método, intensidade, volume e frequência de treinamento que proporcionariam melhores adaptações, maior taxa de aderência e aumento dos aspectos associados à qualidade de vida relacionada à saúde, em pacientes com DRC em HD.

Nesse contexto, ainda cabe investigar se a realização de treinamento resistido progressivo intradialítico, pode constituir uma alternativa de fácil implementação e de baixo custo, com potencial poderá trazer benefícios à população de pacientes em HD.

#### **4. HIPÓTESE**

O TRPI de alta intensidade é capaz aumentar o nível de força muscular máxima, a capacidade funcional e aspectos emocionais e físicos da QV relacionada à saúde de pacientes com DRC em HD.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos do treinamento resistido progressivo intradialítico de moderada a alta intensidade em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise.

### 6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os efeitos do treinamento resistido sobre os níveis de força muscular em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise;
- Investigar os efeitos do treinamento resistido sobre a capacidade funcional, em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise;
- Avaliar os impactos do treinamento resistido sobre a qualidade de vida, em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise.

## 6. PACIENTES E MÉTODOS

### 6.1. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES ESTUDADOS

Trata-se de um estudo clínico controlado com duração de 12 semanas envolvendo treinamento resistido supervisionado em indivíduos com DRC submetidos à HD. Participaram do estudo 27 pacientes, de ambos os sexos, portadores de DRC em HD, atendidos no Centro de Tratamento de Doenças Renais, em Juiz de Fora, MG. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo controle (GC) e grupo treinamento (GT). A seleção dos pacientes ocorreu por amostragem de conveniência, sendo formado primeiro o GT, com 15 pacientes, e em seguida o GC, com 12 pacientes, com características clínicas, CF e QV semelhantes.

### 6.2. CRITÉRIOS PARA PARTICIPAÇÃO E INCLUSÃO

Foram selecionados homens e mulheres, com idade maior ou igual a 18 anos, em programa de HD crônica, com sessões realizadas três vezes por semana, por período superior a três meses e com o índice  $Kt/V \geq 1,2$ .

### 6.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Não foram incluídos indivíduos com HIV, cardiomiopatia grave, pneumopatia grave, infecção sistêmica aguda, osteodistrofia renal grave, distúrbios neurológicos graves, hepatopatia grave; neoplasias, hipertensão mal controlada ( $PAS \geq 200$  mmHg e/ou  $PAD \geq 120$  mmHg), diabetes mellitus descompensado (glicemia de jejum  $\geq 200$ mg/dL), hipoalbuminemia (albumina  $\leq 3$  g/dL) ou distúrbios neuromusculares e osteomioarticulares que impossibilitassem a realização do protocolo de treinamento.

Pacientes que desistissem ou abandonassem o tratamento durante o período de 12 semanas ou que não realizassem as avaliações previstas ou, no caso do GT, não completassem 75% das sessões de treinamento previstas, foram excluídos das análises.

### 6.4. AVALIAÇÕES E REAVALIAÇÕES

Por meio de entrevista e consulta ao prontuário, foram colhidas informações sociodemográficas, história clínica e dados laboratoriais, conforme ficha em anexo (ANEXO

1). Após este momento, todos os pacientes foram encaminhados para avaliação de risco cardiovascular durante exercício físico. Para isso, todos os indivíduos foram submetidos a teste ergométrico com monitorização, utilizando o protocolo em rampa, segundo recomendações da III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico (MENEGHELO et al., 2010).

Após a avaliação cardiológica e liberação para prática de exercícios, os pacientes foram avaliados quanto à CF. Para tanto foram avaliados a força muscular máxima (FM<sub>máx</sub>), realizado o teste de sentar e levantar em 30 segundos (TSL-30'') e o teste para medida da velocidade de caminhada usual (VCU), além da QV auto percebida.

A FM<sub>máx</sub> foi determinada através do teste de prensão palmar máximo (*handgrip*), utilizando-se dinamômetro hidráulico da marca Saehan® (Saehan Corporation, 973, Yangdeok-Dong, Masan 630-728, Korea). O teste foi realizado segundo as diretrizes da American Society of Hand Therapists (ASMT, 1992) sendo considerada a média aritmética de três tentativas realizadas, como valor de FM<sub>máx</sub>. Na presença de fístula arteriovenosa em membro superior, o teste era realizado no membro contralateral.

Para a realização do TSL-30'' foram adotadas as recomendações do *Senior Fitness Test* de Rikli e Jones (2013), as quais indicam que o avaliado deve iniciar o teste na posição sentada em uma cadeira padrão (41 cm), com os braços cruzados sobre o tronco e os pés continuamente em contato com o solo. Ao sinal do avaliador, o indivíduo deveria assumir a posição ortostática e retornar à posição inicial, sendo este movimento considerado uma repetição. Cada indivíduo foi instruído a realizar o maior número possível de repetições, durante 30 segundos.

Para o teste de VCU, o avaliado foi instruído a percorrer a distância de 4,57 metros, em terreno plano e livre de obstáculos, caminhando em sua velocidade de caminhada usual. O teste foi repetido três vezes sendo adotada a média aritmética de todas as séries, como valor final (FRIED et al. 2001).

Para determinação da QV foi aplicado, sob a forma de entrevista, o instrumento *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Trata-se de um questionário genérico, traduzido e validado para língua portuguesa (CICONELLI, 1998), composto por 36 itens que avaliam a auto percepção do indivíduo sobre as seguintes dimensões: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para cada indivíduo e para cada uma das oito dimensões é obtido um escore a partir de uma escala de valores que variam de 0 a 100, o que corresponde a maior comprometimento e nenhum comprometimento da QV, respectivamente (ANEXO 2).

#### 6.4 PROTOCOLO DE TREINAMENTO

O programa de treinamento foi composto por 12 semanas, com frequência semanal de três vezes, com supervisão de profissional de Educação Física, durante as duas primeiras horas da sessão de HD. Antes de iniciar a sessão de TRPI eram aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso e, nos pacientes diabéticos, a glicemia capilar. Para segurança do paciente, a sessão de treinamento só era realizada se a pressão arterial sistólica estivesse entre 110 e 160 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica entre 50 e 100 mmHg e, ainda, a frequência cardíaca de repouso estivesse 50 e 100 bpm. Para os pacientes diabéticos, a glicemia capilar deveria estar entre 100 e 250 mg/dL. Todos os participantes foram orientados a não modificar o padrão alimentar ou as prescrições e orientações realizadas pelos médicos ou qualquer outro membro da equipe de saúde. A sessão de exercício foi realizada nas duas primeiras horas da HD e dividida em três fases.

Na primeira fase, era realizado aquecimento específico para os grupos musculares que seriam exercitados, o qual consistia na realização de movimentos articulares sem carga ou carga reduzida, simulando os exercícios que seriam realizados em seguida. A segunda fase do treinamento consistia na realização de sete exercícios para os principais grupamentos musculares. A forma de execução dos movimentos encontra-se ilustrada na figura 2. Para realização dos exercícios utilizou-se como resistência o peso corporal, halteres (3 a 25 kg) e caneleiras (3 a 20 kg). Apenas o braço contralateral ao braço com a fístula foi exercitado.

A progressão do protocolo se deu da seguinte forma: durante a primeira semana de treinamento (fase de familiarização), foi realizada apenas uma série de 10 a 15 repetições para cada um dos exercícios. Na segunda semana, foi realizada a progressão do número de séries, para duas séries de 10 a 15 repetições. A partir da terceira semana o protocolo passou a ser realizado com três séries de 10 a 15 repetições. Para determinação e controle da intensidade do esforço, em todas as fases do protocolo, foi utilizada a escala de percepção subjetiva de esforço (PSE) proposta por Borg (1982), devendo o nível de PSE do voluntário estar entre 15 a 17, o que seria equivalente a “pesado” e “muito pesado” (ANEXO 3). Ao final de cada série e de cada exercício, o voluntário era questionado quanto a sua PSE e, caso o nível de esforço estivesse fora do intervalo proposto, a carga era reajustada para mais ou para menos. Ainda para controle da intensidade, o paciente que realizasse as três séries no limite superior do número de repetições programado (15 repetições) tinha a carga reajustada em cerca de 5%, para a próxima sessão. Em todas as fases do protocolo, foi concedido ao paciente um intervalo de descanso de 90 a 120 segundos entre as séries e entre os exercícios. Por fim, para evitar a fadiga precoce da

musculatura, os exercícios foram ordenados seguindo o método de treinamento alternado por segmento (ANEXO 4), conforme indicado pelo *American College of Sports of Medicine* (RATAMESS et al., 2009).

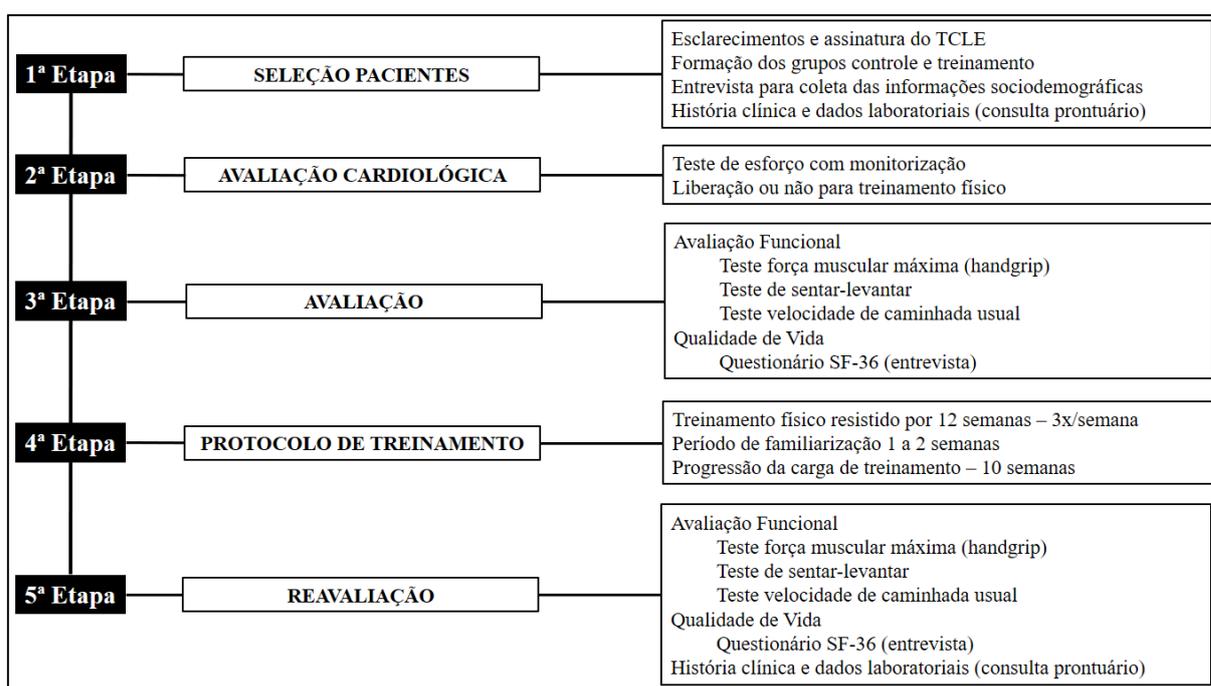
Na terceira e última fase do protocolo, era realizada uma série de alongamentos para o desaquecimento dos voluntários.



**Figura 2:** Protocolo de treinamento. (A) Extensão de joelho bilateral, com caneleira; (B) Abdução de ombro e extensão de cotovelo unilateral, com halter (Desenvolvimento Ombro);

(C) Flexão de cotovelo unilateral, com halter (Rosca Bíceps); (D) Flexão de joelho alternado, com caneleira; (E) Flexão plantar bilateral (Panturrilha Livre); (F) Extensão de cotovelo unilateral, com halter (Tríceps Francês); (G) Extensão de ombro e flexão de cotovelo unilateral, com halter (Remada).

Após as 12 semanas de acompanhamento/treinamento, foram reavaliadas a CF e a QV de ambos os grupos. Na figura 3, é apresentado o fluxograma que ilustra as diversas etapas do estudo.



**Figura 3:** Fluxograma com as etapas de desenvolvimento da pesquisa.

## 6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados através do *Software R 3.3.2* para Windows (R Core Team). Para descrição das variáveis utilizaram-se os valores expressos em média e desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores absolutos e percentuais. Para comparações das variáveis intra e intergrupos, foram empregados o teste t de Student para amostras dependentes e independentes, testes de Wilcoxon, teste de Mann-Whitney, análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA) e teste  $\chi^2$ , conforme a distribuição dos dados testadas pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes valores de  $p \leq 0,05$ .

## 6.7. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora com o parecer CAAE: 20145613.4.0000.5133 e número do parecer 375.003 (ANEXO 5).

Todos os pacientes foram esclarecidos e orientados sobre todos os procedimentos de avaliação e intervenção, em cada uma das etapas do estudo. Para maior segurança e redução do risco de lesão, os pacientes do GT passaram por um período de familiarização com os exercícios que foram realizados. Deixou-se claro que, em qualquer momento da pesquisa, o paciente poderia desistir do estudo e que isso não implicaria em nenhum ônus em seu atendimento. Em todos os momentos, os pacientes tiveram acesso irrestrito aos pesquisadores para o esclarecimento de eventuais dúvidas. O estudo foi conduzido conforme os requisitos adotados pela Declaração de Helsinki.

Após todos os esclarecimentos e concordância em participar do estudo, os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução nº 169/96 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO 6).

## 7. RESULTADOS

As sessões “Resultados” e “Discussão” serão apresentadas sob a forma de artigos, conforme norma do Programa de Pós-graduação.

O artigo 1, intitulado: “TREINAMENTO RESISTIDO INTRADIALÍTICO: UMA ESTRATÉGIA EFICAZ E DE FÁCIL EXECUÇÃO” foi aprovado para publicação no *Brazilian Journal of Nephrology* (ANEXO 7)

O artigo 2, intitulado: “PROGRESSIVE INTRADIALYTIC RESISTANT TRAINING RECOVER MUSCULAR FUNCTION AND IMPROVE THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE” foi submetido ao *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* (ANEXO 8).

### **Agradecimento aos Órgãos Fomentadores da Pesquisa**

A presente pesquisa contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG (APQ-00757-14), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, G. R.; NORASTOLA, D. V.. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. **American Journal of Physiology Renal Physiology** v.290, p. F753–F761, 2006.

ADEY, D. et al. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. **American Journal of Physiology, Endocrinology, and Metabolism**, v. 278, p. E219–E225, 2000.

AFSHAR, R. et al. Effects of aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and inflammation status in patients on maintenance hemodialysis. **Indian Journal of Nephrology**, v. 20, n. 4, p. 185–9, 2010.

ANDING, K. et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. **BMJ Open**, v. 27, n. 5, p. 1-8, 2015.

ARTERO, E. G. et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. **Journal Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 32, n. 6, p. 351–358, 2012.

AVESANI, C. A. et al. Physical activity and energy expenditure in hemodialysis patients: an international survey. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.27, n12, p.2430–2434, 2012.

BAKEWELL, A. B., HIGGINS, R. M., EDMUNDS, M. A. Quality of life in peritoneal dialysis patients: Decline over time and association with clinical outcomes. **Kidney International**, v. 61 p. 239-248, 2002.

BALAKRISHNAN, V. S. et al. Resistance training increases muscle mitochondrial biogenesis in patients with chronic kidney disease. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, v. 5, p. 996–1002, 2010.

BARCELLOS, F. C. et al. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. **Clinical Kidney Journal**, v. 8, n. 6, p. 753–765, 2015.

- BEDDHU, S. et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, v. 4, p. 1901–1906, 2009.
- BENNETT, P. N. et al. A haemodialysis exercise programme using novel exercise equipment: A pilot study. **Journal Renal Care**, v. 33, n. 4, p. 153-158, 2007.
- BENNETT, P. N. et al. Effects of an intradialytic resistance training programme on physical function: a prospective stepped-wedge randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 31, n. 8, p.1302-1309, 2015.
- BENNETT, P. N.. The physical deterioration of dialysis patients—Ignored, ill-reported, and ill-treated. **Seminars in Dialysis.**, v. 30, n. 5, p. 409-412, 2017.
- BESSA, B. et al. Resistance training in hemodialysis patients: a review. **Rehabilitation Nursing**, v.39, n.5, p.124-132, 2014.
- BIZE, R.; JOHNSON, J. A.; PLOTNIKOFF, R. C. Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: A systematic review. **Preventive Medicine**, v. 45, n. 401–415, 2007.
- BOHM, C. J.; HO, J.; DUHAMEL, T. A.. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we “move” forward? **Journal of Nephrology**, v.23 n.3, p. 235-243, 2010.
- BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J.. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Compr Physiol**, v. 2, p.1143-1211, 2012.
- BORG, G.. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 4, p. 377-81, 1982.
- BOWLBY, W. et al. Physical activity and metabolic health in chronic kidney disease: a cross-sectional study. **BMC Nephrology**, v. 17, p. 187-, 2016.

BULLANI, R. et al. Effect of intradialytic resistance band exercise on physical function in patients on maintenance hemodialysis: a pilot study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 61–65, 2011.

CAPITANINI, A. et al. Dialysis exercise team: the way to sustain exercise programs in hemodialysis patients. **Kidney Blood Press Res**, v. 39, p. 129-133, 2014.

CASTANEDA, C.. Muscle wasting and protein metabolism. **Journal of Animal Science**, v. 80, supl. 2, p. E98–E105, 2002.

USRDS - U.S - Renal Data System. **Annual Data Report National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**, Bethesda, MD, 124p. 2016.

CHAN. R. et al. The effects of kidney-disease-related loss on long-term dialysis patients' depression and quality of life: positive affect as a mediator. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, v. 4, p. 160-167, 2009.

CHAN, D.; CHEEMA, B. S.. Progressive resistance training in end-stage renal disease: systematic review. **American Journal of Nephrology**, v. 44, n. 1, p. 32– 45, 2016.

CHAN, M; CHEEMA, B. S. B.; SINGH, M. A. F.. Progressive resistance training and nutrition in renal failure. **Journal of Renal Nutrition**, v. 17, n. 1, p. 84-87, 2007.

CHEEMA, B. .S.; SINGH, M. A. F.. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. **American Journal Nephrology**, v. 25, p. 352–364, 2005.

CHEEMA, B. et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 5, p. 1594–601, 2007.

CHEEMA, B. S. et al. Effect of progressive resistance training on measures of skeletal muscle hypertrophy, muscular strength and health-related quality of life in patients with chronic

kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 44, n. 8, p. 1125–38, 2014.

CHEN, J. L. T. et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 6, p. 1936–43, 2010.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.

COBO, G. et al. Clinical determinants of reduced physical activity in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. **Journal of Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 503-510, 2014.

CORESH, J. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 298, n. 17, p. 2038-2047, 2007.

CORRÊA, L. B. et al. Efeito do treinamento muscular periférico na capacidade funcional e qualidade de vida nos pacientes em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 1, p.18-24, 2009.

DEOREO, P. B.. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 30, n. 2, p. 204–212, 1997.

DePAUL, V. et al. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: A randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 6, p. 1219 – 1229, 2002.

DIESEL, W. et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 22, n. 5, p. 677-684, 1993.

DOMANSKI, M; CIECHANOWSKI, K.. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. **Journal of Aging Research**, v. 2012, p. 1-12, 2012.

DONG, J. et al. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n. 2, p.: 149–159, 2011.

DUNGEY, M. et al. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. **International Journal Of Endocrinology**, v. 2013, p.1-12, 2013.

ECKARDT, K.U. et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 53, n. 6, p. 915-920, 2009.

ESGALHADO, M. et al. Effect of acute intradialytic strength physical exercise on oxidative Stress and inflammatory responses in hemodialysis patients. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 34, p. 35–40, 2015.

EVANS, R. W. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. **New England Journal of Medicine.**, v. 312, n. 9, p. 553-9, 1985.

FAHAL et al. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.12, p. 119–127, 1997.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J.. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. Porto Alegre: Artmed, p. 20, 2008.

FREIRE, A. P. C. F. et al. Aplicação de exercício isotônico durante a hemodiálise melhora a eficiência dialítica. **Fisioterapia e Movimento**, v. 26, n. 1, p. 167-174, 2013.

FRIED, L. F. et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. **Journal American Society of Nephrology**, v. 18, p. 282–286, 2007.

FRY, A. C. The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. **Sports Medicine**, v. 34, n.10, p. 663-79, 2004.

GANSEVOORT, R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. **The Lancet**, v. 382, n. 9889, p. 339-52, 2013.

GARBER, C. E. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine of Science Sports Exercise**, v. 30, n. 6, p. 975–91, 2011.

GREENWOOD, S. A. et al. Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, n. 27, sup. 3, p. iii126–iii134, 2012.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Guidelines on Evaluation and Management of Cardiovascular Diseases. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, p.7-153, 2005.

HAMADA, M. et al. The effectiveness and safety of modest exercise in Japanese patients with chronic kidney disease: a single-armed interventional study. **Clin Exp Nephrol**, v. 20, n. 2, p.204-11, 2016.

HEADLEY, S. et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, p. 355-64, 2002.

HEIWE, S.; JACOBSON, S. H.. Exercise for adults with chronic kidney disease. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.5, n. 10, p. 3236- 3240, 2011.

HIMMELFARB, J.. Hemodialysis complications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 6, p.: 1122-1131, 2005.

IYASERE, O. U. et al. Quality of life and physical function in older patients on dialysis: a comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 423-30, 2016.

JOHANSEN, K. J. et al. Effects of resistance exercise training and nandrolonedecanoate on body composition in muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized controlled trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 10, p. 2307-2314, 2006.

JOHANSEN, K. L. et al. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. **Kidney International**, v. 78, n. 1, p. 1164–1170, 2010.

JOHANSEN, K. L. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. **Kidney International**, v. 6, p. 291–297, 2003.

JOHANSEN, K. L.. Exercise in the end-stage renal disease population. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, p. 1845–1854, 2007.

JOHANSEN, K. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effect of muscle strength, muscle quality, and physical function. **Kidney International**, v. 63, n. 1, p. 291-297, 2003.

JUNYENT, M. et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. **BMC Nephrology**, v. 11, n. 14, p. 1-8, 2010.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Association among sf36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, p. 2797–2806, 2001.

KIRKMAN, D. K. et al. Anabolic exercise in hemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. **Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle**, v. 5, n.3, p.199–207, 2014.

KODAMA, S. et al., 2009. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. **JAMA**, v. 301, n. 19, 2009.

KOH, K. P. et al. Intradialytic versus home-based exercise training in hemodialysis patients: a randomised controlled trial. **BMC Nephrology**, v. 10, p. 2, 2009.

KOHL, L. M. et al. Prognostic value of six-minute walk test in end stage renal disease life expectancy: a prospective cohort study. **Clinics**, v. 67, n. 6, p. 581-586, 2012.

KOSMADAKIS, G. C. et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. **Nephron Clinical Practice**, v.115, p. 7–16, 2010.

KOUFAKI, P.; MERCER, 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**, v. 22, n. 2, p. 115-24, 2002.

KUTNER, N. G. et al. Gait speed and mortality, hospitalization, and functional status change among hemodialysis patients: a US renal data system special study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 2, p. 297-304, 2015.

KYU, H. H. et al.. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **BMJ**, v. 354, i3857, 2016;

LEE, J.; KIM, K.; KIM, J.. Factors influencing quality of life in adult end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. **The Journal of Nursing Research**, v. 23, n. 3, p. 181-188, 2015.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Inter Med**, v.130, p. 461-470, 1999.

LEWIS, M. I. et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 1, p. 72–8, 2012.

LI, Y. et al. Association between quality of life and anxiety, depression, physical activity and physical performance in maintenance hemodialysis patients. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, v. 66, n. 2, p. 297-304, 2016.

LIMA, E. M.; GESTEIRA, M.; BANDEIRA, M. F. S.. Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral ósseo na doença renal crônica da criança. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 2, p. 189-247, 2011.

LIN ,J.; CURHAN, G.C.. Kidney function decline and physical function in women. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n.9, p.2827-2833, 2008.

LOPES, A. A. et al.. Associations of self-reported physical activity types and levels with quality of life, depression symptoms, and mortality in hemodialysis patients: The DOPPS. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, v. 9, p. 1702–1712, 2014.

LOWRIE, E. G. et al. Medical outcomes study short form-36: a consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 6, p. 1286–1292, 2003.

MAPES, D. L. et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Kidney International**, v. 64, p. 339–349, 2003.

MARINHO, S. M. S. et al. In hemodialysis patients, intradialytic resistance exercise improves osteoblast function: A pilot study. **J Ren Nutr.**, v. 26, n. 5, p. 341–5, 2016.

MARTIN-ALEMAÑY, G. et al.. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 31, p. 1712–1720, 2016.

MATSUSHIDA, K. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. **Lancet**, v. 375, n. 9731, p. 2073–2081, 2010.

McCLELLAN, W. M. et al. Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 83 – 89, 1991.

McINTYRE, C. W. et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis- independent chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 8, p. 2210–6, 2006.

MENEGHELO, R. S. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, sup. 5, p.1-26, 2010.

MITCH, W. E.. Malnutrition is an unusual cause of decreased muscle mass in chronic kidney disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 17, n.1, p. 66-69, 2007.

MITCHELL, C. J. et al. Exercise load does not determine training – mediated hypertrophic gains in Young men. **Journal of Apply Physiology**, v. 113, n.1 p. 71-77, 2012.

MOLSTED, S. et al. The effects of high load strength training with protein- or nonprotein containing nutritional supplementation in patients undergoing dialysis. **Journal of Renal Nutrition**, v2, n. 23, p.132-140, 2013.

MOORE, G. E. et al.. Cardiovascular response to submaximal stationary cycling during hemodialysis. **American Journal of Kidney Disease**, v. 31, p. 631-637, 1998.

MORISHITA, S.; TSUBAKI, A.; SHIRAI, N.. Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis. **Hemodialysis International**, v. 4, p. 483-489, 2017.

MUSTATA, S. et al. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. **Int Urol Nephrol**, v. 43, p.1133–1141, 2011.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **American Journal of Kidney Disease**, v. 3, n. 1, 2013.

NAYANA, S. A. et al. A cross sectional study on assessment of health related quality of life among end stage renal disease patients undergoing hemodialysis. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 5, n. 3, p. 148-153, 2017.

NEILD, G. H.. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. **Pediatr Nephrol**, v. 32, p. 243–248, 2017.

ODDEN, M.C.; SHLIPAK, M.G.; TAGER, L.B.. Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.64, n.3, p. 370-376, 2009.

ODDEN, M. C.; WHOOLEY, M. A.; SHLIPAK, M. G.. Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: the heart and soul study. **Journal American Society Nephrology**, v.15, p. 2908–2915, 2004.

OGUTMEN, B. et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. **Transplantation Proceedings**, v. 38, p. 419–421, 2006.

OKUBO, R. et al. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 18, n. 5, p. 697–703, 2014.

OLVERA-SOTO, M. G.. Effect of resistance exercises on the indicators of muscle reserves and handgrip strength in adult patients on hemodialysis. **Journal of Renal Nutrition**, v. 26, n. 1, p. 53–60, 2016.

PAINTER, P. et al. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 36, n. 3, p. 600-608, 2000.

PAINTER, P.. Implementing exercise: What do we know? Where do we go? **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 16, n. 6, p. 536-544, 2009.

PAINTER, P.. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 3, p. 218-235, 2005.

PAINTER, P.; MARCUS, R. L.. Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. **Clinical Journal of The American Society of Nephrology**, n. 8, p. 861–872, 2013.

PAINTER, P.; ROSHANRAVAN, B.. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 22, n. 6, p. 615–623, 2013.

PARSONS, T. L.; TOFFELMIRE, E. B.; VLACK, E. C.. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 87, p. 680-687, 2006.

PERDENSER, K.; SALTIN, B.. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, suppl. 3, p. 1–72, 2015.

RATAMESS, N. A. et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine Science Sports Exercise**, v. 41, n.3, p.687- 708, 2009.

REBOREDO, M. M. et al. Exercise training during hemodialysis reduces blood pressure and increases physical functioning and quality of life. **Artificial Organs**, v. 34, n. 7, p. 586–593, 2010.

REBOREDO, M. M. et al. Intra-dialytic training accelerates oxygen uptake kinetics in hemodialysis patients. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 7, p. 912 – 919, 2014.

RIKLI R, JONES C. **Seniors Fitness Test Kit**. Illinois: Champaign, 2013

ROMÃO JR., J. E.. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p.1-3, 2004.

ROSHANRAVAN, B. et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.24, n.5, p. 822-30, 2013.

RUIZ, J. R. et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 337, n. 439, p.1-9, 2008.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A. S.. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. **Seminars in Dialysis**, v. 12, n. 2, p. 69-76, 2000.

SARNAK, M. J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 6, supl. 5, p. S11-S17, 2003.

SASSAKI, H. et al. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. **The American Journal of Medicine**, v. 20, p. 337-342, 2007.

SAWANT, A.; HOUSE, A. A.; OVEREND, T. J.. Anabolic effect of exercise training in people with end-stage renal disease on hemodialysis: a systematic review with meta-analysis. **Physiotherapy Canada**, v. 66, n. 1, p. 44–53, 2014.

SCHOENFELD, B. J. et al. A muscular adaptations in low- versus high-load resistance training: A meta-analysis. **European Journal Sport Science**, v. 16, n.1, p. 1-10, 2014.

SECKINGER, J. et al. Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study. **Clinical Kidney Journal**, v. 9, n. 6, p. 839–848, 2016.

SESSO, R. C. C et al. Diálise crônica no Brasil - Relatório do censo brasileiro de diálise, 2014. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 220-231, 2016.

SEYNNES, O. et al. Physiological and functional responses to low-moderate versus high-intensity progressive resistance training in frail elders. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 59A, n. 5, p. 503–509, 2004.

SHENG, K. S. et al. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Nephrology**, v. 40, p. 478–490, 2014.

SHIMODA, T. et al. Changes in physical activity and risk of all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis: a retrospective cohort study. **BMC Nephrology**, v. 18, p. 154, 2017.

SHLIPAK, M. G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. **JAMA**, v. 293, n. 14, p. 1737-1745, 2005.

SIETSEMA, K. E. et al. Exercise capacity a predictor of survival among ambulatory patients with end stage renal disease. **Kidney International**, v. 65, p. 719-24, 2004.

SMART, N. A. et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v.16, n.6, p.406–411, 2013.

SONG, W. J.; SOHNG, K. E. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis **Journal of Korean Academy of Nursing**, v.42 n.7, p. 947-956, 2012.

STORER, T. W. Anabolic interventions in ESRD. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 16, n. 6, p. 511-528, 2009.

SUTCLIFFE, B. K. et al. The deterioration in physical function of hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, v. 22, n. 2, p. 245-253, 2017.

TENTORI, F. et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.9, n.25, p.3050–3062, 2010.

TESTA, M. A.; SIMONSON, D. G. Assessment of quality-of-life outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n.13, p. 835-40, 1997.

KUYKEN, W.. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 2015.

TORINO, C. et al. EXCITE WORKING GROUP. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: A secondary analysis of the EXCITE Trial. **Kidney & Blood Pressure Research**, v. 39, n. 2–3, p. 205–11, 2014.

TSAI, Y. C. et al. Quality of life predicts risks of end stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 5, p. 234-240, 2010.

TURIN, T. C. et al. Chronic kidney disease and life expectancy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, p. 3182–3186, 2012.

van der VELDE et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. **Kidney International**, v. 79, p. 1341–1352, 2011.

van LOON, I. N. et al. Quality of life as indicator of poor outcome in hemodialysis: relation with mortality in different age groups. **BMC Nephrology**, v. 18, p. 217-226, 2017.

VAN VILSTEREN, M. C. B. A.; GREEF, M. H. G. de; 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. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 1, p.141-146, 2004.

VANHOLDER, R. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, p. 1048–1056, 2005.

WANG, X. H.; MITCH, W. E.. Mechanisms of muscle wasting in chronic disease. **Nature Reviews Nephrology**, v.10, n. 9, p. 504-516, 2014.

WATSON, E. L. et al. Progressive resistance exercise training in CKD: A feasibility study. **American Journal Kidney Disease**, v. 66, n. 2, p.249-57, 2015.

WEN, C.P. et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. **The Lancet**, v. 371, n. 9631, p. 2173 - 2182, 2008.

WERNBOM, M.; AUGUSTSSON, J.; THOMEE, R. The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. **Sports Medicine**, Indianapolis, v. 37, n. 3, p.225-64, 2007.

WERNBOM, M.; AUGUSTSSON, J.; THOMEE, R. The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. **Sports Medicine**, v. 37, n. 3, p.225-64, 2007.

WILKINSON, T. J.; SHUR, N. F.; SMITH, A. C. “Exercise as medicine” in chronic kidney disease. **Scandinavian Journal of Medicine Science of Sports**, v. 26, n. 8, p.: 985-988, 2016.

WORKENEH, B. T.; MITCH, W. E. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 9, sup.11, p. 28S–32S, 2010.

WU, Y.; HE, Q.; YIN, X.; HE, Q.; CAO, S.; YING, G. Effect of individualized exercise during maintenance haemodialysis on exercise capacity and health-related quality of life in

patients with uraemia. **Journal of International Medical Research**, v.42, n. 3 p. 718-727,2014.

ZAMOJSKA, S. et al. Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, p.1323–1327, 2006.

ZELLE, D. M. et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 3, p.152-168, 2017.

## ANEXOS

## ANEXO 1 - Ficha Clínica



**Fundação Imepen**

Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia

**“EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS COM DRC SUBMETIDOS À  
HEMODIÁLISE”**

**FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO**

M1	M2	M3	M4	M5	M6
Baseline	Início treino	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses

**1. Avaliação Sociodemográfica:**

Nome:		Idade:	
Profissão:		Situação Ocupacional:	
Escolaridade:		Cor:	Sexo: M – F
Etilismo:		Tabagismo:	

**2. História Clínica:**

DRC de Base:		Tempo Diagnóstico:	de	
Tempo em Hemodiálise:				
HAS:	S – N	Tempo Diagnóstico:	de	
DM:	1 – 2 – Outro	Tempo Diagnóstico:	de	
Dislipidemia:	S – N	Tempo Diagnóstico:	de	
DAC:	S – N	Tempo Diagnóstico:	de	

**3. Complicações Crônicas:**

Neuropatia Periférica:	S – N	Tempo de Diagnóstico:	
Distúrbios Osteomioarticulares:	S – N	Tempo de Diagnóstico:	
IAM:	S – N	Tempo de Diagnóstico:	
Revascularização:	S – N	Tempo de Diagnóstico:	
AVC:	S – N	Tempo de Diagnóstico:	

**4. Avaliação Cardiovascular:**

Acompanhamento	- 3 m	Baseline	+ 3 m	+ 6 m	+ 9 m	+ 12 m
Eletrocardiograma						
Holter 24 horas						
MAPA 24 horas						

ITB						
PAS pré HD						
PAD pré HD						
PAS pós HD						
PAD pós HD						

### 5. Dados Composição Corporal:

<b>Acompanhamento</b>	<b>- 3 m</b>	<b>Baseline</b>	<b>+ 3 m</b>	<b>+ 6 m</b>	<b>+ 9 m</b>	<b>+ 12 m</b>
Peso corporal						
Estatura						
IMC						
EADP						
Circunferência abdominal						
% gordura						
% gordura pernas						
% gordura tronco						
Tecido adiposo total						
Tecido adiposo pernas						
Tecido adiposo tronco						
Tecido magro total						
Tecido magro pernas						
Tecido magro tronco						
DMO						
Circunf. de braço relax.						
Circunf. de perna						
Circunf. de pescoço						

### 6. Função Renal e Dados Bioquímicos:

<b>Acompanhamento</b>	<b>- 3 m</b>	<b>Baseline</b>	<b>+ 3 m</b>	<b>+ 6 m</b>	<b>+ 9 m</b>	<b>+ 12 m</b>
Cálcio						
Fósforo						
Cálcio x Fósforo						
Ferro sérico						
Hematócrito						
Hemoglobina						
Potássio						
Albumina						
PTH						
Creatinina						
Ferritina						
Glicose						
Ureia Pré						
Ureia Pós						
Kt/V						
IL-6						
PCR-us						
Colesterol total						

Triglicérides						
HDL						
LDL						
Vitamina D						

**7. Avaliação da Capacidade Funcional:**

<b>Acompanhamento</b>	<b>- 3 m</b>	<b>Baseline</b>	<b>+ 3 m</b>	<b>+ 6 m</b>	<b>+ 9 m</b>	<b>+ 12 m</b>
Hand grip						
Teste sentar- levantar						
Teste caminhada						
Velocidade caminhada						
Nº de passos						
Teste equilíbrio						

**8. SF-36:**

<b>Acompanhamento</b>	<b>- 3 m</b>	<b>Baseline</b>	<b>+ 3 m</b>	<b>+ 6 m</b>	<b>+ 9 m</b>	<b>+ 12 m</b>
Capacidade funcional						
Limitações físicas						
Dor						
EGS						
Vitalidade						
Aspectos sociais						
Limitações emocionais						
Saúde mental						

## ANEXO 2 - Questionário para Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36)



**Fundação Imepen**

Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

**QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 (CICONELLI et al., 1999)**

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

1- Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilometro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

## ANEXO 3 – Escala de Percepção Subjetiva de Esforço

## ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DO ESFORÇO (BROG, 1984)

<b>NÍVEL</b>	<b>ESFORÇO PERCEBIDO</b>
<b>6</b>	-
<b>7</b>	<b>MUITO LEVE</b>
<b>8</b>	-
<b>9</b>	<b>LEVE</b>
<b>10</b>	-
<b>11</b>	<b>RELATIVAMENTE LEVE</b>
<b>12</b>	-
<b>13</b>	<b>LIGEIRAMENTE PESADO</b>
<b>14</b>	-
<b>15</b>	<b>PESADO</b>
<b>16</b>	-
<b>17</b>	<b>MUITO PESADO</b>
<b>18</b>	-
<b>19</b>	<b>EXTREMAMENTE PESADO</b>
<b>20</b>	-



## ANEXO 5 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

**Pesquisador:** Antônio Paulo André de Castro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 20145613.4.0000.5133

**Instituição Proponente:**

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO INST MINEIRO DE EST E PESQUISAS EM NEFROLOGIA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 375.003

**Data da Relatoria:** 26/08/2013

#### Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica (DRC) pode ser definida pela presença de anormalidades estruturais e/ou funcionais renais, por um período igual ou superior a três meses. Estima-se que as taxas nacionais de prevalência e incidência de DRC em tratamento dialítico foram de 483 e 100 pacientes por milhão da população, respectivamente. Como entidade clínica, a DRC gera uma série de comprometimentos ao organismo que, associados às alterações físicas, emocionais e sociais decorrentes da própria doença, elevam substancialmente as taxas de morbidade e mortalidade na população acometida, devido principalmente a redução da capacidade funcional e a eventos cardiovasculares prematuros. Portadores de DRC, quando comparados a indivíduos saudáveis com características demográficas semelhantes, apresentam menores indicadores de capacidade funcional, níveis de força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Dentre os principais fatores responsáveis por estas características destacam-se as doenças cardiovasculares, os distúrbios endócrino, metabólicos e disfunções no sistema neuromuscular. Nesse contexto, programas de treinamento

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 375.003

físico, realizados concomitantes a hemodiálise, têm sido propostos e se mostrado seguros, com efeitos positivos sobre os sistemas endócrino, metabólico, cardiovascular e neuromuscular. Embora esteja caracterizado que o treinamento físico contribui para tratamento da DRC, seus efeitos

sobre a massa muscular, estado inflamatório, qualidade de diálise, aspectos funcionais da vida diária, função cardíaca, qualidade de vida, taxa de hospitalização e taxas de mortalidade precisam ser mais bem investigados

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar os efeitos do treinamento resistido em portadores de DRC submetidos à hemodiálise

**Objetivo Secundário:**

Investigar os impactos do treinamento resistido sobre aspectos cardiovasculares, metabólicos e bioquímicos, em portadores de DRC submetidos à

hemodiálise; Avaliar os impactos do treinamento resistido sobre os níveis de atividade física habitual e qualidade de vida, em portadores de DRC

submetidos à hemodiálise; Investigar os efeitos do treinamento resistido sobre os níveis de força muscular e capacidade funcional, em portadores de

DRC submetidos à hemodiálise; Investigar os efeitos do treinamento resistido sobre a função renal e eficiência do tratamento dialítico, em portadores

de DRC submetidos à hemodiálise; Acompanhar os desfechos clínicos em seis e 12 meses após o período de treinamento resistido, em portadores

de DRC submetidos à hemodiálise.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A participação do voluntário poderá envolver os seguintes riscos: Entrevista e Questionários: risco mínimo; Exame de sangue: risco mínimo, normalmente causado por desconforto; Avaliação cardiológica: risco mínimo, normalmente causado por desconforto; Teste de capacidade funcional (força muscular, caminhada de 4,15 metros, teste de sentar e levantar durante 30 segundos): risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a realização do teste e dor muscular tardia; Treinamento (musculação): risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a sessão de treinamento e dor muscular tardia.

**Benefícios:**

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 375.003

Espera-se que o grupo treinado apresente melhoria nos níveis de força muscular, qualidade de vida e melhores aspectos cardiovasculares, metabólicos e bioquímicos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa bem desenhado, relevante e com valor científico.

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

Termos adequadamente apresentados.

**Recomendações:**

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

De acordo com o exposto o Comitê de Ética em Pesquisa considera o projeto adequado quanto aos aspectos éticos.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

JUIZ DE FORA, 28 de Agosto de 2013

---

Assinador por:  
Gisele Aparecida Fófano  
(Coordenador)

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
 Bairro: Bairro Santa Catarina CEP: 36.036-110  
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
 Telefone: (32)4009-5205 Fax: (32)4009-5160 E-mail: cep.hu@uff.edu.br

**ANEXO 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**  
**“EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM INDIVÍDUOS COM DRC**  
**SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE”**

Responsáveis: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mônica Barros Costa (orientadora)

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula (orientador)

Dr. Henrique Novais Mansur (pesquisador)

Ms. Antônio Paulo André de Castro (orientando)

Endereço e telefones do responsável: Prof. Dr. Rogério Baumgratz, Rua José Lourenço Khelmer, 1300/sobreloja – São Pedro – Juiz de Fora, MG. Contato: (32) 3216-2515

Endereço e telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF: Hospital Universitário da UFJF – Unidade Santa Catarina, sala 27 do setor administrativo. Contato: (32) 4009-5205.

Horário de funcionamento: 07:00 às 12:00 horas, de segunda à sexta-feira.

Informações ao participante ou responsável:

1. O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo conhecer os efeitos do exercício físico (musculação) em portadores de doença renal crônica, em hemodiálise;
2. Para isso, o(a) senhor(a) irá realizar uma entrevista para coleta de dados pessoais, além de avaliação médica, exames de sangue, avaliação da composição corporal, força muscular e capacidade para realização das atividades do dia a dia, além do nível de atividade física.
3. O treinamento (musculação) será realizado na própria clínica e terá duração de 6 meses. Será realizado 3 vezes por semana, durante as 2 primeiras horas da hemodiálise. Cada exercício será realizado por 2 a 3 vezes e incluirá 10 a 15 repetições. Haverá descanso de dois minutos entre as séries. A carga a ser utilizada durante os exercícios corresponderá a uma percepção do esforço de “pesado” a “muito pesado”, que será definida pelo senhor(a).
4. Para liberação do(a) senhor(a) para a realização do exercício, em todos os dias de treinamento, serão avaliados antes do início da sessão a medida da glicose em sangue capilar, a pressão arterial e os batimentos cardíacos. Caso algum dos valores se apresente alterado, a sessão será suspensa. Em caso de mal estar, hipotensão (“queda da pressão”) ou anormalidades nos batimentos cardíacos a sessão será imediatamente interrompida.
5. A participação do senhor(a) não irão interferir no seu tratamento e o(a) senhor(a) será acompanhado por profissionais treinados que estarão em alerta para qualquer alteração que possa acontecer durante todos os procedimentos de avaliação e treinamento (musculação).
6. A participação do senhor(a) poderá envolver alguns riscos que serão descritos a seguir.
  - 6.1. Entrevista e Questionários: risco mínimo;

6.2. Exame de sangue: risco mínimo, normalmente causado por desconforto;

6.3. Avaliação cardiológica: risco mínimo, normalmente causado por desconforto;

6.4. Teste de capacidade funcional (força muscular, caminhada de 4,57 metros, teste de sentar e levantar durante 30 segundos): risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a realização do teste e dor muscular tardia;

5.5. Treinamento (musculação): risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a sessão de treinamento e dor muscular tardia.

7. O(A) senhor(a) poderá se negar a participar desde estudo bem como abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo de seu tratamento. Em qualquer momento da pesquisa o senhor(a) terá acesso aos pesquisadores responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas.

8. As informações obtidas durante as avaliações e o protocolo de treinamento serão mantidas em total sigilo e serão utilizadas apenas para fins acadêmicos e científicos, não sendo divulgada sua identificação.

9. O(A) senhor(a) não terá despesas nem compensação financeira pela sua participação na pesquisa. Em caso de dano pessoal, causado diretamente pelos procedimentos propostos nesta pesquisa, o senhor(a) terá direito a tratamento médico por profissionais capacitados, sem custos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) do RG nº \_\_\_\_\_, residente à \_\_\_\_\_ na cidade de \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_, tel: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ certifico que, tendo lido as informações prévias e sido suficientemente esclarecido pelos responsáveis sobre todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do estudo, autorizando a minha participação no mesmo, como voluntário.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/ representante legal

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

**ANEXO 7 - Artigo 1 TREINAMENTO RESISTIDO INTRADIALÍTICO: UMA ESTRATÉGIA EFICAZ E DE FÁCIL EXECUÇÃO**

Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2018, Ahead of Print

**Treinamento resistido intradialítico: uma estratégia eficaz e de fácil execução**  
**Intradialytic resistance training: an effective and easy-to-execute strategy**

**Treinamento resistido e Doença Renal: é possível?**  
**Resistance Training and Kidney Disease: Is it possible?**

CASTRO, ANTÔNIO - <http://orcid.org/0000-0001-7469-7216>

**Autores**

Antônio Paulo André de Castro<sup>1,2,3</sup>

Sérgio Ribeiro Barbosa<sup>4,5</sup>

Henrique Novais Mansur<sup>6</sup>

Danielle Guedes Andrade Ezequie<sup>7</sup>

Mônica Barros Costa<sup>7</sup>

Rogério Baumgratz de Paula<sup>1,4,7</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Ensino Superior de Valença, Valença, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade do Sudeste Mineiro, Juiz de Fora, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia, Juiz de Fora, MG, Brasil.

<sup>5</sup>Faculdade de São Lourenço, São Lourenço, MG, Brasil.

<sup>6</sup>Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais, Rio Pomba, MG, Brasil.

<sup>7</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) promove alterações morfofuncionais dos músculos esqueléticos, gerando redução da capacidade físico-funcional (CF) e da qualidade de vida (QV). Neste contexto, o treinamento resistido intradialítico (TRI) é considerado uma ação pragmática para atenuação de tais complicações. Contudo, nota-se baixa inserção do TRI nos centros de tratamento em Nefrologia. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança de uma proposta metodológica de TRI de fácil execução e de baixo custo. **Métodos:** 43 pacientes (52,8±13,85 anos), com tempo em HD entre cinco e 300 meses foram acompanhados entre abril de 2014 e julho 2017. A eficácia do TRI foi mensurada pela CF, avaliada pela força muscular (FM) e pela velocidade de caminhada usual (VCU), e pela QV. Como critério de segurança adotou-se a ocorrência de intercorrências clínicas. O protocolo de TRI consistiu em exercícios de moderada a alta intensidade para os principais grupos musculares, realizado três vezes por semana. **Resultados:** o tempo médio de acompanhamento foi de 9,3 ± 3,24 meses, totalizando 4.374 sessões de TRI. A aderência ao protocolo foi de 96,5 ± 2,90 e os pacientes apresentaram melhora significativa da FM (de 27,3±11,58 Kgf para 34,8±10,77 Kgf) e da VCU (de 0,99 ± 0,29 m/s para 1,26 ± 0,22 m/s). Quanto à QV, tanto os domínios do componente físico quanto do emocional aumentaram significativamente. **Conclusão:** o TRI aumentou significativamente da CF e melhora de todos os domínios da QV e não foram observadas intercorrências importantes com a realização dos exercícios intradialítico.

**Palavras-chave:** Treinamento de Resistência; Insuficiência Renal; Diálise Renal; Qualidade de Vida; Força Muscular.

Data de submissão: 19/06/2018.

Data de aprovação: 05/09/2018.

Correspondência para:

Antônio Paulo André de Castro.

E-mail: [castro\\_apa@yahoo.com.br](mailto:castro_apa@yahoo.com.br)

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0134

## INTRODUÇÃO

Indivíduos com doença renal crônica (DRC) apresentam alterações na morfologia e na funcionalidade dos músculos esqueléticos, que acarretam fragilidade e diminuição progressiva da capacidade físico-funcional (CF) e qualidade de vida (QV).<sup>1,2</sup> Nos últimos anos, algumas diretrizes de Nefrologia, em especial o K/DOKI, têm preconizado a inserção do treinamento físico (TF) como uma ação pragmática para atenuação de tais complicações e redução de desfechos negativos, tais como perda de autonomia, risco aumentado de queda, transtornos endocrinometabólicos e maior taxa de hospitalização, sobretudo por eventos cardiovasculares.<sup>3-6</sup> Em concordância, diversos autores têm mostrado os benefícios do TF, em especial pela realização de exercícios aeróbicos, na melhora da CF e da QV de pacientes com DRC.<sup>7,8</sup> Em estudos realizados por nosso grupo, o TF aeróbico se mostrou uma ferramenta segura e associada a aumento do VO<sub>2</sub> pico e a melhora da CF e da QV.<sup>9,10</sup> Apesar desses benefícios, a aplicação efetiva de programas de TF aeróbico intradialítico na rotina clínica ainda enfrenta dificuldades tais como elevado custo de compra e manutenção do equipamento, aliado à necessidade de adequação do espaço físico. Além disso, para maior efetividade o TF aeróbico requer maior volume e intensidade, muitas vezes incompatíveis com as condições clínicas do paciente. Dentre estas se destacam baixa aptidão cardiorrespiratória, limitações osteomioarticulares em membros inferiores, acesso por cateter coxofemoral. Desta forma, poucos centros de Nefrologia no Brasil adotam essa estratégia.

Por outro lado, quanto ao treinamento resistido intradialítico (TRI) de moderada a alta intensidade, método com amplo potencial para aumento da força muscular (FM) e da CF, os estudos são escassos.<sup>11,12</sup> Headley *et al.*<sup>13</sup> em um protocolo de TRI de baixa intensidade com 12 semanas de duração, observaram aumento de 13% na FM dos músculos extensores do joelho. Estes dados foram corroborados por Kirkman *et al.*<sup>14</sup> que, ao realizarem 12 semanas de TRI de moderada a alta intensidade, utilizando equipamentos sofisticados, observaram aumento da FM em 60% para os mesmos grupos musculares em um grupo de 23 pacientes. Dados preliminares obtidos em nosso serviço mostraram que após três meses de TRI utilizando equipamentos de baixo custo (caneleiras e halteres), se associaram a aumento da FM, da velocidade de caminhada usual (VCU) e a melhora da QV dos pacientes. Apesar desses resultados encorajadores, aspectos referentes à segurança do método de TRI e à falta de conhecimento por parte dos profissionais de saúde ainda parecem dificultar a implantação deste programa em centros de tratamento em Nefrologia.<sup>15,16</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de uma proposta metodológica de treinamento resistido progressivo de moderada a alta intensidade, intradialítico, de fácil execução e de baixo custo.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo prospectivo, controlado, com intervenção supervisionada entre abril de 2014 e julho 2017. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (parecer 375.003).

### **Pacientes**

Foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos em tratamento hemodialítico por no mínimo três meses. Todas as informações referentes aos protocolos de avaliação e treinamento foram esclarecidas aos voluntários, que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE: 20145613.4.0000.5133; no. 375.003).

Foram adotados como critérios de não inclusão ou de exclusão: hipoalbuminemia (albumina sérica  $< 3$  g/dL), glicemia de jejum  $> 300$  mg/dL, angina instável, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão arterial não controlada, definida por pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 200$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 120$  mmHg, pericardite urêmica, pneumopatia grave, infecção sistêmica aguda, osteodistrofia renal grave, distúrbios musculoesqueléticos que impedissem a realização dos exercícios propostos. Na Figura 1 é apresentado o fluxograma de recrutamento dos pacientes.

Antes de iniciar o programa de treinamento físico todos os pacientes foram submetidos a avaliações cardiológica, antropométrica e da CF. A avaliação cardiológica incluiu anamnese, exame físico e teste de exercício com o objetivo de detectar alterações cardiovasculares induzidas pelo esforço físico. Para avaliação antropométrica foi calculado o índice de massa corporal (IMC), com base no peso seco. A CF foi avaliada com base nos testes de força de preensão palmar máxima (*hangrip*), teste de sentar e levantar em 30 segundos (TSL-30") e teste de caminhada de 15 pés (4,57 m) para determinação da VCU. Todos os testes foram realizados no dia interdialítico. Além disso, foi aplicado, em formato de entrevista, o questionário *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey* (SF-36) para determinação da QV. Este questionário é composto por 36 itens que avaliam as seguintes dimensões: capacidade

funcional, limitações físicas, dor, estado geral a saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitações emocionais e saúde mental. Para cada um dos oito domínios, um score é obtido com valor de 0 (pior QV) a 100 (melhor QV). Os dados demográficos, parâmetros clínicos e laboratoriais foram obtidos por consulta ao prontuário médico e ao registro de acompanhamento das sessões HD.

Como desfecho primário investigou-se o efeito do TRI de moderada a alta intensidade sobre a FM, a CF e a QV. Como desfecho secundário foi avaliado o impacto do TRI sobre a qualidade da diálise, por meio do Kt/V. Este parâmetro foi obtido pela razão entre o produto da depuração de ureia do dialisador (K) e o tempo de tratamento (t) pelo volume de distribuição de ureia do paciente (V).

### **Protocolo experimental**

Antes de iniciar a sessão de TRI eram aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso e, nos pacientes diabéticos, a glicemia capilar. Para segurança do paciente, a sessão de treinamento só era realizada se a pressão arterial sistólica (PAS) estivesse entre 110 e 160 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) entre 50 e 100 mmHg e, ainda, a frequência cardíaca de repouso entre 50 e 100 bpm. Para os pacientes diabéticos, a glicemia capilar deveria estar entre 100 e 250 mg/dL.

Durante todo o período de TRI houve supervisão de profissionais de Educação Física, na frequência de três vezes por semana. As sessões de treinamento foram realizadas durante as duas primeiras horas da sessão de HD e tiveram duração aproximada de 50 minutos. O programa de TRI proposto (Figura 2) consistiu em exercícios para os principais grupamentos musculares (dorsais: remada unilateral em pé; peitorais: supino reto; deltoide: desenvolvimento sentado; quadríceps: extensão de joelhos; isquiossurais: flexão de joelho; gastrocnêmicos: flexão plantar em posição ortostática; tríceps braquial: tríceps francês unilateral; bíceps braquial: rosca unilateral). Para realização dos exercícios em posição ortostática o paciente contou com o auxílio do profissional de Educação Física para estabilização do braço com a fístula arteriovenosa (Figura 3).

Quanto à progressão do protocolo, durante a primeira semana de treinamento (fase de familiarização), foi realizada apenas uma série de 10 a 15 repetições para cada um dos exercícios. Na segunda semana, foi realizada a progressão para duas séries de 10 a 15 repetições. A partir da terceira semana, o protocolo passou a ser realizado com três séries de 10 a 15 repetições. Para determinação e controle da intensidade do esforço em todas as fases do protocolo, foi utilizada a escala de percepção subjetiva de esforço (PSE) proposta por Borg.<sup>17</sup>

Este método consiste em questionar ao indivíduo, de maneira simples, sua avaliação global da carga de treinamento considerando fatores centrais (ventilação pulmonar, por exemplo) e fatores periféricos (músculos e articulações). Após avaliação do esforço, o indivíduo deve relatar o valor correspondente à sua percepção, que varia de 6 a 20, onde seis é considerado o menor esforço e 20 o maior esforço possível. No presente estudo, foi adotada a pontuação entre 15 e 17, o que seria equivalente a “pesado” e “muito pesado”. Ao final de cada série e de cada exercício, o voluntário era questionado quanto a sua PSE e, caso o nível de esforço estivesse fora do intervalo proposto, a carga era reajustada cerca 5% para mais ou para menos. Ainda para controle da intensidade, o paciente que realizasse as três séries no limite superior do número de repetições programado (15 repetições) teve a carga reajustada em cerca de 5%, para a próxima sessão. Em todas as fases do protocolo, foi concedido ao paciente um intervalo de descanso de 90 a 120 segundos entre as séries e entre os exercícios. Por fim, para evitar a fadiga precoce da musculatura, os exercícios foram realizados seguindo o método de treinamento alternado por segmento, conforme diretrizes apontadas pelo *American College of Sports Medicine*.<sup>18</sup>

## RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados 120 indivíduos e incluídos 48 (40%), dos quais 43 seguiram até o final. A idade média foi de  $52,8 \pm 13,85$  anos, encontrando-se na faixa etária mais prevalente na população em HD. A maioria dos pacientes era do sexo masculino e o tempo em HD variou de cinco a 300 meses. As características demográficas e clínicas ao início do protocolo encontram-se na tabela 1.

O tempo total de intervenção foi de 39 meses, com acompanhamento médio de  $9,3 \pm 3,24$  meses, totalizando 4.374 sessões individualizadas de TRI. A aderência ao protocolo foi de  $96,5 \pm 2,90\%$  e apenas 0,80% das sessões não foram realizadas devido a pressão arterial não controlada, dor ou incompatibilidade de horário da HD. Ao longo das sessões de treinamento, não foram observadas complicações importantes com a realização dos exercícios. Apenas um caso de hematoma associado à fístula arteriovenosa foi registrado após o término do exercício por descuido do paciente.

A carga de treinamento para todos os exercícios realizados aumentou progressivamente ao longo das semanas e foi estatisticamente diferente entre a primeira e a última semana ( $p < 0,001$ ). Em todos os exercícios a progressão foi semelhante e variou de 180 a 440% da carga inicial (Figura 4). Como resultado desta progressão, os observou-se aumento significativo da

FM, de  $27,3 \pm 11,58$  Kgf para  $34,8 \pm 10,77$  Kgf ( $p=0,004$ ). Além do aumento da carga de treinamento, os pacientes obtiveram melhora da CF, evidenciada pela VCU que inicialmente era de  $0,99 \pm 0,29$  m/s e foi para  $1,26 \pm 0,22$  m/s ( $p = 0,0003$ ).

Quanto à QV, observou-se melhora da primeira para a última semana de treinamento, tanto nos domínios associados ao componente físico quanto ao emocional (Figura 5).

Ao final do período de acompanhamento observou-se tendência de melhora qualidade da diálise por meio do índice Kt/V, saindo de  $1,4 \pm 0,50$  para  $1,6 \pm 0,36$ , porém sem atingir significância estatística.

## DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta dados de eficácia e segurança de um programa de treinamento resistido, individualizado e supervisionado por educador físico realizado durante sessões de hemodiálise. O modelo de treinamento adotado, baseado na utilização de material de baixo custo levou a aumento da FM, da CF e melhora da QV. Paralelamente, o protocolo foi bem aceito e tolerado, não sendo observadas intercorrências clínicas significativas, caracterizando-o como uma ferramenta segura, de baixo custo e fácil execução.

Embora avanços tecnológicos relacionados à melhora da qualidade do tratamento dialítico e ao controle de comorbidades tenham sido alcançados nos últimos anos, pacientes com DRC ainda exibem déficit de FM e CF quando comparados à população geral. Diversos estudos mostram que o TF pode impactar positivamente sobre estas variáveis.<sup>7,8</sup> Ainda que a maioria dos estudos tenha sido conduzida com exercício aeróbico isolado ou combinado ao TR de baixa intensidade, recentes evidências apontam que os benefícios do TR de moderada a alta intensidade podem ser superiores quanto ao ganho de FM.

No presente estudo observou-se ganho de 45% na FM, corroborando achados de 19 Molsted et al.<sup>19</sup> e Kirkman et al.<sup>14</sup>, que observaram aumento de 46% e 60%, respectivamente, após aplicarem protocolo de alta intensidade utilizando equipamentos sofisticados. Em contrapartida, o valor encontrado diverge dos achados de Chen et al.<sup>20</sup> e Chan et al.<sup>21</sup> que não observaram aumento significativo da FM, diferença que poderia ser atribuída à utilização de protocolos de baixa a moderada intensidade.

Reconhecida como marcador da CF, a VCU além de se mostrar como indicador do estado de saúde global é considerada uma variável preditiva do risco de mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular, encontrando-se reduzida em pacientes com DRC.<sup>22</sup> Após avaliarem 752 pacientes em HD, Kutner et al.<sup>23</sup> observaram que baixos valores de VCU estão

associados a maior risco de mortalidade. No presente estudo, os valores iniciais da VCU encontravam-se baixos e se assemelhavam ao de estudos prévios.<sup>24-26</sup> Após o período de treinamento foi observado aumento significativo desta variável, corroborando achados de Headley et al.<sup>13</sup>, Bennett et al.<sup>27</sup> e Anding et al.<sup>28</sup> e contrapondo-se aos resultados de Johansen et al.<sup>29</sup> e Corrêa et al.<sup>30</sup>, que possivelmente, por utilizarem protocolo de treinamento de baixa intensidade, não observaram modificação significativa da VCU.

Nos últimos anos a QV em indivíduos com DRC tem despertado o interesse de profissionais da saúde. É sabido que a DRC, em todos os seus estágios, compromete sobremaneira a QV, em todos os seus domínios. A despeito dos avanços no tratamento da DRC a melhora da QV nesta população ainda permanece um desafio na prática clínica. Estratégias como planejamentos dietéticos, psicoterapia e técnicas para melhoria de assiduidade são exemplos de ações que buscam recuperar a QV nestes indivíduos.<sup>4</sup> Apesar disso, diferentes estudos mostram que a QV em pacientes com DRC é inferior à população geral estando invariavelmente associada a aumento da taxa de morbimortalidade.<sup>31,32</sup> Paralelamente, dentre os fatores que podem comprometer a QV destacam-se a redução da FM e da CF.<sup>33</sup> No presente estudo, observou-se que após a intervenção a QV aumentou significativamente não apenas nos domínios relacionados ao componente físico, mas também ao componente emocional. Esses achados foram superiores aos achados de Johansen et al.<sup>29</sup>, Bennett et al.<sup>27</sup>, Corrêa et al.<sup>30</sup> e Rosa et al.<sup>34</sup>, diferença que pode ser atribuída, em parte, à supervisão contínua, à intensidade e ao tempo de treinamento.

Com taxa de aderência de aproximadamente 95% e interrupção de apenas 0,8% das sessões, os dados do presente estudo se assemelham aos de Kirkman et al.<sup>14</sup> e são notadamente superiores aos valores reportados por Headley et al.<sup>13</sup>, DePaul et al.<sup>25</sup>, Nindl et al.<sup>35</sup>, Chen et al.<sup>20</sup> e 36 Martin-Alemañy et al.<sup>36</sup> Estes resultados aliados a eficácia no aumento da FM, da CF e da QV podem ser atribuídos ao desenvolvimento do protocolo durante as sessões de HD, ao ajuste progressivo da carga segundo diretrizes do *American College of Sports Medicine*<sup>18</sup> e à supervisão do profissional de Educação Física.

Embora o TF em pacientes com DRC seja realizado experimentalmente há mais de três décadas e se associe a diversos benefícios, ainda se observa resistência para sua implantação nos centros de Nefrologia. Especula-se que fatores associados à própria doença, tais como anemia, fadiga e intolerância a esforços, bem como o receio de complicações clínicas, o desconhecimento dos benefícios do exercício, a falta de treinamento dos profissionais e o baixo grau de motivação dos pacientes constituam barreiras para a implementação de um programa exercício físico dentro dos centros de tratamento da DRC.<sup>37-39</sup> A possibilidade de ocorrência de

complicações clínicas durante o exercício é real e constitui uma preocupação dos profissionais de saúde. Contudo, em meta-análise realizada por Cheema et al.<sup>40</sup> este risco foi considerado pouco relevante. Em concordância, no presente estudo foi registrado apenas um caso de hematoma no braço da fístula após o término da sessão de exercício, intercorrência não relacionada diretamente ao TRI.

De fato, por suas características fisiológicas e metodológicas, o TRI permite ao paciente pausas controladas durante os esforços e realização de exercícios com diferentes grupos musculares, o que minimiza os efeitos da fadiga e a intolerância ao exercício. Além disso, a realização intradialítica é capaz de reduzir a monotonia presente nas sessões de HD e alguns pacientes encontram maior motivação e facilidade para sua realização. Adicionalmente, esse método de treinamento utiliza material de baixo custo (halteres e caneleiras) e não requer adaptações do espaço da sala de HD, como é requerido pelos modelos de treinamento aeróbico utilizando cicloergômetro.

Em recente metanálise, a combinação do TR com o treinamento aeróbico resultou em efeitos superiores sobre a CF e a QV quando comparada a cada modalidade de treinamento realizada isoladamente<sup>41</sup>. Ensaios clínicos futuros comparando a efetividade entre os métodos de treinamento aeróbico e resistido em diferentes intensidades realizados inclusive em âmbito domiciliar poderão contribuir para otimização do TF de pacientes com DRC em terapia renal substitutiva.

## **CONCLUSÃO**

O TRI supervisionado promoveu aumento significativo da FM, da CF e melhora de todos os domínios da QV de pacientes com DRC. Baseado em um protocolo de fácil realização e de baixo custo, esta estratégia se mostrou eficaz e não se associou a complicações significativas, abrindo perspectivas para a implantação desta forma de tratamento não medicamentoso da DRC, conforme recomendações recentes diretrizes em Nefrologia.

## **AGRADECIMENTOS**

A presente pesquisa contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG (APQ-00757-14), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mansur HN, Damasceno VO, Bastos MG. Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):153-160.
2. Tamura MK, 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;361:1539-47.
3. Jaar BG, Chang A, Plantinga L. Can We Improve Quality of Life of Patients on Dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1-4.
4. Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, Molnar MZ, Martin DJ, Reina-Patton A, et al. Quality-of-Life and Mortality in Hemodialysis Patients: Roles of Race and Nutritional Status. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1100-1111.
5. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
6. Smart NA, Williams D, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2013;16(6):406-411.
7. Heiwe S, Jacoson SH. Exercise for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;5(10):3236- 3240.
8. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic Exercise in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2014;40:478-490.
9. Reboredo MM, Henrique DMN, Faria RS, Chaoubah A, Bastos MG, Paula RB. Exercise Training During Hemodialysis Reduces Blood Pressure and Increases Physical Functioning and Quality of Life. *Artif Organs.* 2010;34(7):586-593.
10. Reboredo MM, Neder, A, Pinheiro BV, Henrique DMN, Lovisi JCM, Paula RB. Intradialytic training accelerates oxygen uptake kinetics in hemodialysis patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):912-9.
11. Rhee CM, Kalantar-Zadeth K. Resistance exercise: an effective strategy to reverse muscle wasting in hemodialysis patients? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014; 5:177-180.
12. Bessa B, Leal VO, Moraes C, Barboza J, Fouque D, Mafra D. Resistance training in hemodialysis patients: a review. *Rehabilitation Nursing, Rehabil Nurs.* 2015;40(2):111-26.

13 Headley S, Germain M, 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.

14. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM, Macdonald JH et al. Anabolic exercise in hemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(3):199-207.

15. Thompson S, Clark A, Molzahn A, Klarenbach S, Tonelli M. Increasing the uptake of exercise programs in the dialysis unit: a protocol for a realist synthesis. *Syst Rev.* 2016; 5:67.

16. Najas CS, Pissulin FDM, Pacagnelli FL, Betônico GN, Almeida IC, Neder JA. Segurança e Eficácia do Treinamento Físico na Insuficiência Renal Crônica. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(5):384-388.

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

18. Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, Housh TJ, Kibler WB, Kraemer WJ, Triplett NT. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687-708.

19. Molsted S, Harrison AP, Eidemak I, Andersen JL. The effects of high load strength training with protein- or nonprotein containing nutritional supplementation in patients undergoing dialysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687-708

20. Chen JLT, Godfrey S, Ng TT, Moorthi R, Liangos O, Ruthazer R et al. Effect of Intra-Dialytic, Low-Intensity Strength Training on Functional Capacity in Adult Haemodialysis Patients: A Randomized Pilot Trial. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1936–1943.

21. Chan D, Cheema BS. Progressive Resistance Training in End-Stage Renal Disease: Systematic Review. *Am J Nephrol* 2016;44:32–45.

22. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barillà A et al. Physical Performance and Clinical Outcomes in Dialysis Patients: A Secondary Analysis of the Excite Trial. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:205-211.

23. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Painter P. Gait Speed and Mortality, Hospitalization, and Functional Status Change Among Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):297-304.

24. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan A, Chan M, Patwardhan A, et al. Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK): A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1594–1601.

25. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1219-29.
26. 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.
27. Bennett PN, Breugelmans L, Agius M, Simpson-Gore K, Barnard B. A haemodialysis exercise programme using novel exercise equipment: a pilot study. *Journal of Renal Care.* 2007;33:153-158.
28. Anding K, Bär T, Trojniak-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 2015;5:e008709.
29. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2307–2314.
30. Corrêa LB, Oliveira RN, Cantareli F, Cunha LS. Efeito do Treinamento Muscular Periférico na Capacidade Funcional e Qualidade de Vida nos Pacientes em Hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2009;31(1):18-24.
31. Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, et al. Health-related Quality of Life in CKD Patients: Correlates and Evolution over Time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1293–1301.
32. Finkelstein FO, Wuerth D, Finkelstein SH. Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney International* (2009) 76, 946–952.
33. van Loon IN, Bots ML, Boereboom FTJ, Grooteman MPC, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, et al. Quality of life as indicator of poor outcome in hemodialysis: relation with mortality in different age groups. *BMC Nephrology* (2017) 18:217.
34. Rosa CSC, Nishimoto DY, Souza GD, Ramirez AP, Carletti CO, Daibem CGL, et al. Effect of continuous progressive resistance training during hemodialysis on body composition, physical function and quality of life in end-stage renal disease patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2018;1:269215518760696.
35. Nindl BC, Headley SA, Tuckow AP, Pandorf CE, Diamandi A, Khosravi MJ et al. IGF-I system responses during 12 weeks of resistance training in end-stage renal disease patients. *Growth Hormone & IGF Research.* 2004;14(3):245-250.

36. Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguire-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1712–1720.

37. Fiaccadoria E, Sabatino A, Schito F, Angella F, Malagoli M, Tucci M, et al. Barriers to Physical Activity in Chronic Hemodialysis Patients: A Single-Center Pilot Study in an Italian Dialysis Facility. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:169-175.

38. Clarke AL, Young HML, Hull KL, Hudson N, Burton JO, Smith AC, et al. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1885-92.

39. Hannan M; Bronas UG. Barriers to exercise for patients with renal disease: an integrative review. *J Nephrol*. 2017;30(6):729-741.

40. Cheema BS, Chan D, Fahey P, Atlantis E. Effect of Progressive Resistance Training on Measures of Skeletal Muscle Hypertrophy, Muscular Strength and Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2014;44(8):1125–1138.

41. Neto MG, Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32(9):1189-1202.

## LEGENDAS DAS FIGURAS

**Figura 1:** Fluxograma do recrutamento dos pacientes

**Figura 2:** Proposta de protocolo inicial de treinamento resistido para pacientes durante sessões de hemodiálise. (a) extensão de joelho bilateral, com caneleira; (b) abdução de ombro e extensão de cotovelo unilateral, com halter (desenvolvimento ombro); (c) flexão de cotovelo unilateral, com halter (rosca bíceps); (d) flexão de joelho alternado, com caneleira; (e) flexão plantar bilateral (panturrilha livre); (f) extensão de cotovelo unilateral, com halter (tríceps francês); (g) extensão de ombro e flexão de cotovelo unilateral, com halter (remada).

**Figura 3:** Técnica aplicada pelo profissional para sustentação de braço de paciente em hemodiálise com fístula durante exercício resistido na posição em pé.

**Figura 4:** Progressão da carga dos exercícios: carga inicial *versus* carga final. 1: extensão de joelhos; 2: desenvolvimento; 3: flexão de cotovelo; 4: flexão de joelho; 5: flexão plantar; 6: extensão de cotovelo; 7: remada unilateral; \* diferença significativa entre o momento inicial e o momento final.

**Figura 5:** Comparação entre os valores iniciais e finais de todos os domínios da qualidade de vida analisados.

## TABELA

**Tabela 1:** Perfil demográfico e clínico da população estudada

Variável	Total (n = 43)
Sexo [Homens: Mulheres; n (%)]	37:16 (70/30%)
Idade [anos; média (DP)]	52,8 (13,85)
Tempo em hemodiálise [meses; mediana (IQ)]	36 (17 - 105)
Índice Kt/V [média(DP)]	1,47 (0,50)
Índice de massa corporal [kg/m <sup>2</sup> ; média (DP)]	26,0 (7,40)
Etiologia da DRC [n (%)]	
Nefroesclerose hipertensiva	29 (54,7%)
Glomerulonefrite	8 (15,1%)
Doença renal diabética	8 (15,1%)
Doença renal policística	1 (1,9%)
Outras/Incertas	3 (5,7%)

**ANEXO 8 - Artigo 2****INTRADIALYTIC PROGRESSIVE RESISTANCE TRAINING IMPROVES PHYSICAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS****ABSTRACT**

Hemodialysis (HD) patients exhibit low levels of muscle strength (MS), physical capacity (PC), and high levels of physical inactivity. As a result, physical training (PT) has become an important therapeutic tool for these patients. Although it is well known that PT is beneficial to HD patients, the majority of the studies have focused on aerobic training or low- to moderate-intensity resistance training (RT). Therefore, the aim of the present study was to assess the effects of moderate- to high-intensity RT on MS (handgrip), PC (30-s sit-to-stand test and usual walking speed), and quality of life (QoL) on HD patients. Twenty-seven sedentary HD patients were divided into a trained group (TG, n=15) and a control group (CG, n=12). The training sessions of approximately 50 min were performed during 3 months of training, 3 times a week, during HD sessions. When compared to baseline parameters, moderate- to high-intensity RT increased significantly MS [27.5 (11.9) vs. 33.6 (11.5) kgf], PC [12.4 (3.9) vs. 6.7 (4.7) repetitions and 1.10 (0.27) vs. 1.24 (0.24) m/s] and all the domains of QoL. In addition, the protocol was well tolerated and was not associated with significant clinical complications. In conclusion, moderate- to high-intensity RT performed during HD sessions can be an important therapeutic tool to improve physical capacity and quality of life of HD patients.

**Keywords:** Renal failure, hemodialysis, strength training, physical capacity, exercise, quality of life

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) in patients with or without hemodialysis (HD) treatment is associated with cardiovascular, metabolic and musculoskeletal disorders which decrease quality of life (QoL) and increase the risk of mortality<sup>1,2</sup>.

Patients on HD exhibit low levels of muscle strength (MS), physical capacity (PC), and physical activity than healthy individuals or patients in early-stage CKD<sup>3,4</sup>. Cardiovascular diseases, endocrine and metabolic disorders, malnutrition, chronic inflammatory status, and neuromuscular dysfunction are the main factors that contribute to these conditions<sup>5,6</sup>.

Neuromuscular dysfunction is observed in the early stages of CKD and is associated with reduced MS, having a strong effect on PC, daily life activities (DLAs), and exercise tolerance<sup>7</sup>. More specifically, in patients with CKD, MS is reduced by factors such as sedentary lifestyle, aging, presence of comorbidities, uremic syndrome, and dialysis treatment<sup>8,9</sup>. These factors contribute to a vicious cycle that causes a physical inactivity, increases the risk of cardiovascular disease, falls, hospitalization, and therefore reduced QoL<sup>9,10,11</sup>.

In recent years, physical training (PT) has been used as an important therapeutic tool by complementing HD and providing physiological stimuli that can mitigate the deleterious effects of CKD on neuromuscular function, cardiorespiratory capacity, and QoL<sup>12,13</sup>. Physical training improves blood pressure control, reduces cardiovascular risk, increases MS and autonomy in DLAs as well as reduces depression and improves QoL<sup>13,14,15,16</sup>.

Although there have been many studies showing that high intensity resistance training (RT) improves adaptive effects on MS, in the general population and in chronic diseases<sup>17,18</sup>, the majority of the studies on HD patients have focused on aerobic training or low- to moderate-intensity RT.

The aim of the present study was to evaluate the effects of moderate-to high-intensity intradialytic training on MS, PC, and QoL in HD patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

This was a controlled clinical trial in which 27 patients with CKD on HD were allocated into two groups: training group (TG, n=15) and control group (CG, n=12). Patients were invited to participate in a 12-week intradialytic progressive resistance training (IPRT) program in the Nephrology Unit at the *Centro de Tratamento de Doenças Renais*, Minas Gerais of State, Brazil. The groups were matched for clinical and biochemical characteristics and PC. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved

by the Research Ethics Committee of Federal University of Juiz de Fora (CAAE: 20145613.4.0000.5133; no. 375.003).

### **Selection of participants**

The study included male and female patients older than 18 years who were on chronic HD treatment for at least three months, who agreed to participate in the protocol and signed the informed consent (figure 1). Exclusion criteria were:  $Kt/V < 1.2$ , severe heart, lung or liver diseases; acute systemic infection; severe renal osteodystrophy; severe neurological disorders; cancer; poorly controlled hypertension (systolic blood pressure [SBP]  $\geq 200$  mmHg and/or diastolic blood pressure [DBP]  $\geq 120$  mmHg); poorly controlled diabetes mellitus (fasting blood glucose  $\geq 200$  mg/dL); hypoalbuminemia (albumin  $\leq 3$  g/dL); and previous musculoskeletal disorders. In order to ascertain the safety of exercise training, the patients were submitted to cardiological evaluation and a symptom-limited ergometric test using a ramp protocol on a nondialysis day, according to the guidelines of the American Heart Association<sup>19</sup>.

### **Primary and secondary outcomes**

The primary outcome was the effect of a 12-week moderate-to high-intensity IPRT on MS, PC, and QoL. The secondary outcome was the effect of IPRT on blood pressure levels, biochemical parameters and dialysis efficacy evaluated by  $Kt/V$ . In addition, correlations between clinical and biochemical characteristics, MS, PC, and QoL were investigated.

Muscle strength was determined through the handgrip strength test using a Saehan® hydraulic dynamometer (Saehan Corporation, 973, Yangdeok-dong, Masan 630-728, Korea). Patients were asked to stay in a seated position with their arms in adduction and their elbows flexed on a 90-degree angle without touching the chair's armrest. Measurements were made with the arm opposite to the arm in which the vascular access had been installed. Patients using catheters had their MS measured from their dominant arms. The arithmetic mean of three attempts was considered the value of MS maximum.

To evaluate patients' PC the 30-s sit-to-stand (30STT) and usual walking speed (UWS) tests were performed. In the STT, patients were instructed to stand up from a seated position and sit back down, with their arms folded across the chest, on a standard 44 cm straight-back chair with no arm rests. They were instructed to perform as many repetitions as possible within 30 s. In the UWS test, the patients were instructed to walk a distance of 4.57 meters on a flat and obstacle-free surface at their UWS. The test was repeated three times, and the arithmetic mean of all the series was considered as the final result.

The QoL was determined using the Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey (SF-36), which is a generic validated questionnaire translated into Portuguese<sup>20</sup>. The SF-36 questionnaire comprises 36 items that assess the individual's self-perception of eight domains: physical functioning, role physical, pain, general health, vitality, social functioning, role emotional, and mental health. A score is obtained for each domain on a scale ranging from 0 (worst possible status) to 100 (best possible status).

The demographic, clinical, and laboratory data were obtained from the medical records. All the parameters related to the primary and secondary outcomes were measured at the beginning of the protocol and 12 weeks later for both the CG and the TG.

### **Experimental protocol**

Before starting the IPRT session, blood pressure and resting heart rate were measured, and capillary blood glucose was evaluated in patients with diabetes. For security question, the training session was only performed if SBP was between 110 and 160 mmHg and/or DBP was between 60 and 100 mmHg and if the resting heart rate was between 50 and 100 bpm. In patients with diabetes, capillary blood glucose should be between 5.55 and 13.87 mmol/L (100 and 250 mg/dL). All participants were instructed to keep their eating patterns and the prescriptions of the health-care team.

Patients in the TG underwent intradialytic training three times a week for 12 weeks while patients in CG received only the usual HD care during the same period. Training sessions lasted 50 minutes and were performed during the first two hours of the HD session under supervision by a physical trainer. The IPRT protocol included exercises for the main muscle groups (dorsal muscles: unilateral upright rowing; pectoral muscles: chest press; deltoid muscles: shoulder press; quadriceps muscles: knee extension; hamstring muscles: knee flexion; gastrocnemius muscle: plantar flexion in the upright position; triceps brachii muscle: triceps extension; biceps brachii muscle: biceps curl).

In the first week of training (familiarization phase), only one set of 10 to 15 repetitions was performed for each exercise. In the second week, the number of sets was increased to two sets of 10 to 15 repetitions. From the third week onwards, the protocol changed to three sets of 10 to 15 repetitions. At all stages of the protocol, the rating of perceived exertion (RPE) proposed by Borg<sup>21</sup> was used to control the exertion intensity. The RPE of the patient should remain between 15 and 17 (i.e., equivalent to "hard" and "very hard," respectively) and at the end of each set and exercise, the patient was asked about the RPE. If the level of exertion was outside the proposed range, the load was adjusted and was either increased or decreased by approximately 5%. To control the exercise intensity, for patients who performed the maximum

number of programmed repetitions (i.e., 15 repetitions) in the three sets, the load was adjusted by approximately 5% in the following session. At every stage of the protocol, the patients were allowed a resting interval of 90 to 120 seconds between the sets and exercises. Lastly, to avoid early muscle fatigue, the exercises for different body segments were performed in an alternating manner<sup>22</sup>. The criteria for interruption of exercise included intense physical exhaustion, chest pain, dizziness, and pre-syncope.

### **Statistical analysis**

Descriptive analysis was performed using mean, standard deviation, and median (interquartile interval) values, as well as absolute and relative values when appropriate. The differences between the groups before and after intervention were analyzed using Student's *t*-test for independent samples, Wilcoxon test, two-way analysis of variance for repeated measures, and Pearson's  $\chi^2$  test, according to data distribution. Because of the characteristics of the variables, Pearson and Spearman correlation analyses were performed to identify potential correlations among clinical and laboratory data, MS, PC, and QoL after the intervention. The power of the sample size was determined using OpenEpi, based on the effect of different exercise-training programs on post-intervention variables. Considering the sample size and an alpha error of 0.05, the power ( $1 - \beta$ ) achieved was 0.82 for MS max. The results were statistically significant when  $p < 0.05$ . All analyses were performed using R 3.3.2 for Windows® (R Core Team, Vienna, Austria).

## **RESULTS**

### **Subjects**

The mean age was  $55.5 \pm 10.6$  years and did not differ between groups. Most of the individuals were men (85.2%) and the average time on HD was 50 months. Although the CG had been on HD for a longer time than the TG, this difference was not statistically significant. The most frequent cause of CKD (40.8% of the sample) was hypertensive nephrosclerosis (Table 1).

### **Primary outcomes**

#### Muscle strength and physical capacity

After the intervention, MS, the number of repetitions in the STT, and UWS were significantly higher in the TG than in the GC (Table 2).

#### Quality of life

At baseline QoL was similar in both groups (Figure 2A). Twelve weeks after the intervention, TG exhibited a statistically significant increase in scores for all the domains of

QoL (Figure 2D). In addition, the scores of the eight domains decreased in the CG (Figure 2A), reaching a statistical significance for social aspects (87.5 vs 62.5;  $p = 0.023$ ) and physical limitations (75.0 vs 50.0;  $p = 0.009$ ), after the follow-up period.

### **Secondary outcomes**

The anthropometric, clinical, and biochemical characteristics were similar for both groups at the initial assessment. No significant changes in these characteristics were observed 12 weeks after the intervention (Table 3).

In 15 patients in the TG who completed 12 weeks of intervention (36 sessions), the adherence rate was  $96.5 \pm 2.90\%$ . Pain and hypertension were the main reasons for the suspension of some training sessions (Table 4). After the 522 training sessions, no complications, interurrences or adverse events that required out-of-routine medical assistance were observed.

#### Association among MS, PC, QoL, and clinical and laboratory parameters

MS maximum was positively correlated with BMI, physical limitation domain (SF-36), and total score for QoL but was negatively correlated with time on HD and Kt/V. The number of repetitions in the SST was negatively correlated with age and PTH levels. Moreover, UWS was negatively correlated with albumin and total protein levels but was positively correlated with creatinine levels and physical functioning score (SF-36) (Table 5).

## **DISCUSSION**

In the present study it was demonstrated that moderate- to high-intensity IPRT was safe and increased MS and PC as well as improved QoL of patients with CKD on HD.

After the exercising intervention, in the TG the increase of approximately 20% in MS confirms the findings of previous studies and is within the range reported in the literature<sup>23,12,16,24,25,26</sup>. In one of the first studies that investigated the effects of RT on MS and PC in patients with CKD on HD, Headley et al.<sup>23</sup> observed an increase of approximately 13% in the MS of the knee extensor muscles after 12 weeks of intervention. Cheema et al.<sup>12</sup>, in the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease study, reported an overall increase of 20% in MS of the knee extensor, hip abductor, and triceps brachii muscles. Similarly, Chen et al.<sup>16</sup>, Molsted et al.<sup>24</sup>, and Kirkman et al.<sup>25</sup> reported an increase of 45%, 46%, and 60%, respectively, in the MS of the knee extensor muscles. The wide variation in findings reported in the literature is probably due to the differences in the age of the participants, training frequency and intensity, number and type of exercises, and resistance method adopted

(machines, free weights, or elastic bands). The results obtained in the present study were very similar to those using machines or sophisticated equipment even though dumbbells and weighted ankle-cuffs were used. The probable determining factors for these results were the gradual increase of load and rigorous control of intensity, which were individually adapted for each of the participating patients, as indicated by Fry<sup>27</sup>.

Another significant finding observed in the present study was the effect of RT in the UWS, an important marker of PC. According to the study of Kutner et al.<sup>28</sup>, patients with UWS <0.6 m/s exhibit a higher risk of mortality when compared to those with UWS  $\geq$ 0.6 m/s. In these patients, a reduction of 0.1 m/s in UWS increased the risk of mortality by 17%. In the present study, the UWS increased from 0.9 m/s to 1.4 m/s, a much higher level than that reported in other studies<sup>16,25,29</sup>. Thus, the present study suggests that the increase in MS and UWS and the improvement in the performance in the 30STS observed in TG demonstrate that IPRT is a potentially effective therapeutic strategy for prevention and reversal of the functional decline exhibited by patients on HD.

Reduced PC in patients with CKD has been associated with decreased QoL<sup>30,31,32,33</sup>. A multicenter study involving 2,507 patients with CKD, aged between 19 and 98 years, who had a low QoL, indicated a mortality rate of 34.7% in elderly patients and 15.8% in younger patients<sup>34</sup>. The risk of mortality increases proportionally with the decrease in the perception of QoL mainly in the physical health component<sup>35</sup>. In the present study, a significant increase in scores for all domains of QoL was observed, which is in line with the result of previous studies<sup>24,16,36,12</sup>. In addition, a positive association between the increase in the perception of QoL and the increase in MS max and UWS was found, which reflects the effect of physical factors on QoL.

A concern regarding IPRT is the risk of acute complications such as cardiac arrhythmia, intradialytic hypotension or hypertension, hematoma and loss of venous access<sup>37</sup>. However, after 522 personalized IPRT sessions, no complications requiring out-of-routine clinical assistance were observed. It could be speculated that the risk of complications may have been partly attenuated by previous cardiological evaluation, adoption of strict criteria for pre-exercise blood pressure levels, and ongoing physical trainer supervision of all training sessions.

A limitation of the present study is the non-randomization of the groups. However, based on the methodological characteristics, the study was a pragmatic, real-life clinical trial that reflected the reality of HD centers.

On the other hand, the strong points of this study were the cardiological evaluation before enrolling the patients in the training protocol, the selection of an easy-to-execute training

protocol under professional supervision, which ensured the safety of the patients and promoted a higher than than usual adherence rate.

## **CONCLUSIONS**

In patients with CKD, IPRT effectively increase MS, PC, and QoL. In addition, moderate- to high-intensity training was well-tolerated and was not associated with significant clinical complications.

## **PRACTICAL APPLICATION**

Patients with CKD on HD exhibit severe physical limitations, particularly related to cardiovascular health, autonomy in DLAs, and QoL. Physical exercise is a fundamental component in the treatment of chronic health conditions<sup>38</sup>, and this practice may be a strategy for the improvement in health, PC, and QoL of patients with CKD<sup>39</sup>. The results of the present study confirm previous studies by showing that IPRT is effective in increasing MS and has positive effects on PC and QoL of patients with CKD. In addition, the results were achieved in a safe way using low-cost equipment (dumbbells and weighted ankle-cuffs), which may facilitate the implementation and management of the protocol in CKD treatment centers. Further studies using low-cost equipment are required to investigate the effects of moderate-to high-intensity IPRT on parameters associated with nutritional status, muscle hypertrophy, bone mineral density, and inflammation status.

## **ACKNOWLEDGEMENT**

This study had financial support from Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais - FAPEMIG (APQ-00757-14), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), the Fundação de Apoio e Desenvolvimento ao Ensino, Pesquisa e Extensão (FADEPE), the Fundação IMEPEN (Institute for Studies and Research in Nephrology), and Federal University of Juiz de Fora.

## **REFERENCES**

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056.
2. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):915-20.

3. Lin J, Curhan JC. Kidney function decline and physical function in women. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2827–2833.
4. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney Int* 2010; 78(11): 1164–1170.
5. Junyent M, Martínez M, Borràs M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, Sarró F, Roig J, Craver L, Fernández E. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrology* 2010; 11:14.
6. Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG. Association of Chronic Kidney Disease and Anemia with Physical Capacity: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2908-2915.
7. Beddhu BS, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical Activity and Mortality in Chronic Kidney Disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1901–1906.
8. John SG, Sigrist MK, Taal MW, McIntyre CW. Natural History of Skeletal Muscle Mass Changes in Chronic Kidney Disease Stage 4 and 5 Patients: An Observational Study. *PLoS One* 2013; 31;8(5):e65372.
9. Cheema BS, Chan D, Fahey P, Atlantis E. Effect of Progressive Resistance Training on Measures of Skeletal Muscle Hypertrophy, Muscular Strength and Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2014; 44(8):1125-38.
10. Li Y, Shapiro B, Kim JC, Zhang M, Porszasz J, Bross R, Feroze U, Upreti R, Martin D, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Association between quality of life and anxiety, depression, physical activity and physical performance in maintenance hemodialysis patients. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2(2):110-119.
11. Seckinger J, Dschietzig W, Leimenstoll G, Rob PM, Kuhlmann MK, Pommer W, Fraass U, Ritz E, Schwenger V. Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study. *Clinical Kidney Journal* 2016; 1–10.
12. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Randomized controlled trial of intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 574–584.
13. Cheema BSB, Singh MAF. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol* 2005; 25:352–64.
14. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, Rush R, O'Connor E, Tuffnell R, Lindup H, Haggis L, Dew T, Abdunnassir L, Nugent E, Goldsmith D, Macdougall IC. Aerobic or Resistance Training and Pulse Wave Velocity in Kidney Transplant Recipients: A 12-Week Pilot Randomized Controlled Trial (the Exercise in Renal Transplant [ExeRT] Trial). *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4):689-98.
15. Dong J, Sundell MB, Pupim LB, Wu P, Shintani A, Ikizler TA. The Effect of Resistance Exercise to Augment Long-term Benefits of Intradialytic Oral Nutritional Supplementation in Chronic Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2011; 21(2):149–159.
16. Chen JLT, Godfrey S, Ng TT, et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1936–1943.
17. Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose–Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2015; 45:1693–1720

18. Seynnes O, Singh MAF, Hue O, Pras P, Legros P, Bernard PL. Physiological and Functional Responses to Low-Moderate Versus High-Intensity Progressive Resistance Training in Frail Elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(5):503-9.
19. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.
20. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 143–150.
21. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377–81.
22. Kraemer WJ and Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 674–688.
23. Headley S, Germain M, Mailloux P, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:355–64.
24. Molsted S, Andersen JL, Eidemak I, Harrison AP. Increased rate of force development and neuromuscular activity after high-load resistance training in patients undergoing dialysis. *Nephrology* 2013; 18:770–776.
25. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, et al. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 199–207.
26. Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguire-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, Lopez-Alvarenga JC, Miranda-Alatrliste P, Espinosa-Cuevas A. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1712–1720.
27. Fry A. The Role of Resistance Exercise Intensity on Muscle Fibre Adaptations. *Sports Med* 2004; 34 (10): 663-679.
28. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Painter P. Gait Speed and Mortality, Hospitalization, and Functional Status Change Among Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66(2):297-304.
29. Bullani R, El-Housseini Y, Giordano F, Larcinese A, Ciutto L, Bertrand PC, Wuerzner G, Burnier M, Teta D. Effect of Intradialytic Resistance Band Exercise on Physical Function in Patients on Maintenance Hemodialysis: A Pilot Study. *Journal of Renal Nutrition*, 2011; 21: 61–65.
30. Li Y, Shapiro B, Kim JC, Zhang M, Porszasz J, Bross R, Feroze U, Upreti R, Martin D, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Association between quality of life and anxiety, depression, physical activity and physical performance in maintenance hemodialysis patients. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2(2):110-119.
31. Lee J, Kim K, Kim J. Factors Influencing Quality of Life in Adult End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis. *The Journal of Nursing Research* 2015; 23(3), 181-188.
32. Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, Huson L, Smee J, Maxwell AP, Farrington K, Davenport A. Quality of Life and Physical Function in Older Patients on Dialysis: A

- Comparison of Assisted Peritoneal Dialysis with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(3):423-30.
33. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2797–2806.
  34. Seckinger J, Dschietzig W, Leimenstoll G, Rob PM, Kuhlmann MK, Pommer W, Fraass U, Ritz E, Schwenger V. Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study. *Clinical Kidney Journal* 2016; 1–10.
  35. Tsai Y, Hung C, Hwang S, Wang S, Hsiao S, Lin M, Kung L, Hsiao P, Chen H. Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1621–1626.
  36. Song WJ and Sohng KY. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42: 947–956.
  37. Himmelfarb J. Hemodialysis complications. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1122–31.
  38. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; (Suppl. 3) 25: 1–72.
  39. Wilkinson TJ, Shur NF, Smith AC. “Exercise as medicine” in chronic kidney disease. *Scand J Med Sci Sports* 2016; 26(8):985-988.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the assessed population

Variable	Total (n = 27)	CG (n = 12)	TG (n = 15)	<i>p</i>
Gender (M/F)	23/4 (85.2%/14.8%)	10/2 (83.4%/16.4%)	13/2 (86.6%/13.4%)	0.148
Age (years)	55.5 (10.6)	53.8 (13.4)	56.8 (7.9)	0.507
Time on HD (months)	50.0 (21.5–136.5)	65.0 (21.5–141.5)	36.0 (13.5–102.0)	0.267
Etiology of CKD				
Hypertensive nephrosclerosis	11 (40.8%)	3 (25.0%)	8 (53.4%)	
Glomerulonephritis	5 (18.5%)	3 (25.0%)	2 (13.4%)	
Diabetic kidney disease	4 (14.8%)	3 (25.0%)	1 (6.7%)	
Polycystic kidney disease	2 (7.4%)	1 (8.4%)	1 (6.7%)	
Others/uncertain	5 (18.5%)	2 (16.6%)	3 (19.8%)	

CG, control group; TG, training group; HD, hemodialysis; CKD, chronic kidney disease. Results expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median (interquartile interval), and number of cases (percentage).

**Table 2.** Pre- and post-intervention results of the handgrip strength, sit-to-stand, and usual walking speed tests in both groups

Variable	Control group (n = 12)			Training group (n = 15)			<i>p</i> <sup>a</sup>
	Baseline	12 weeks	Δ%	Baseline	12 weeks	Δ%	
Handgrip (kgf)	29.5 (11.8)	27.9 (11.7)	-4.1 (13.21)	27.5 (11.9)	33.6 (11.5)	40.4 (57.96)	0.001
30STT (repetitions)	11.4 (3.9)	12.4 (4.6)	1.0 (2.3)	12.4 (3.9)	16.7 (4.7)	4.3 (2.3)	0.002
Usual walking speed (m/s)	1.05 (0.19)	0.93 (0.32)	- 0.12 (0.2)	1.10 (0.27)	1.24 (0.24)	0.14 (0.3)	0.014

Results expressed as mean (SD). <sup>a</sup> Comparison of Δ% between the groups at baseline and after 12 weeks of training. 30STT, 30-s sit-to-stand test.

**Table 3.** Clinical and biochemical characteristics in both groups

Variable	CG (n = 12)		TG (n = 15)		p
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 (20.8; 40.3)	26.6 (22.6; 28.4)	23.8 (16.4; 45.5)	26.5 (22.5; 27.5)	NS
SBP pre-HD (mmHg)	140.0 (120.0; 156.7)	136.6 (128.3; 145.0)	146.6 (103.3; 200.0)	134.7 (127.5; 140.0)	NS
DBP pre-HD (mmHg)	83.3 (63.3; 96.7)	81.2 (80.0; 83.3)	88.3 (66.7; 120.0)	83.0 (80.0; 82.5)	NS
SBP post-HD (mmHg)	126.5 (120.0; 130.0)	126.1 (115.8; 137.5)	119.2 (110.0; 130.0)	127.7 (120.0; 130.0)	NS
DBP post-HD (mmHg)	78.0 (72.5; 80.0)	74.7 (69.2; 80.0)	72.8 (60.0; 80.0)	75.6 (66.6; 80.0)	NS
Kt/V	1.53 (0.84; 2.39)	1.54 (1.32; 1.70)	1.41 (0.04; 1.85)	1.63 (1.33; 1.68)	NS
Creatinine (mg/dL)	9.5 (2.32)	12.4 (2.7)	9.0 (2.6)	10.7 (2.9)	NS
Total protein (g/dL)	6.8 (0.44)	6.8 (0.37)	6.9 (0.73)	6.9 (0.85)	NS
Albumin (g/dL)	3.8 (3.2; 4.7)	4.0 (3.9; 4.3)	3.8 (2.9; 4.7)	3.8 (3.5; 4.1)	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.3 (1.50)	11.4 (1.8)	10.4 (2.0)	10.4 (2.3)	NS
PTH (pg/mL)	612.8 (63.0; 1474.0)	821.3 (419.0; 1258.0)	311.0 (96.0; 1828.0)	608.8 (226.0; 1125.0)	NS
Calcium (mg/dL)	9.4 (1.16)	9.5 (0.81)	8.6 (0.88)	8.9 (0.67)	NS
Phosphorus (mg/dL)	5.7 (0.8)	5.9 (1.5)	5.0 (1.0)	5.3 (1.2)	NS

CG, control group; TG, training group; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HD, hemodialysis; Kt/V, dialysis treatment adequacy; PTH, parathyroid hormone. Values expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median (interquartile interval), and number of cases (percentage); NS, nonsignificant ( $p > 0.05$ ).

**Table 4.** Reasons for the interruption of training sessions

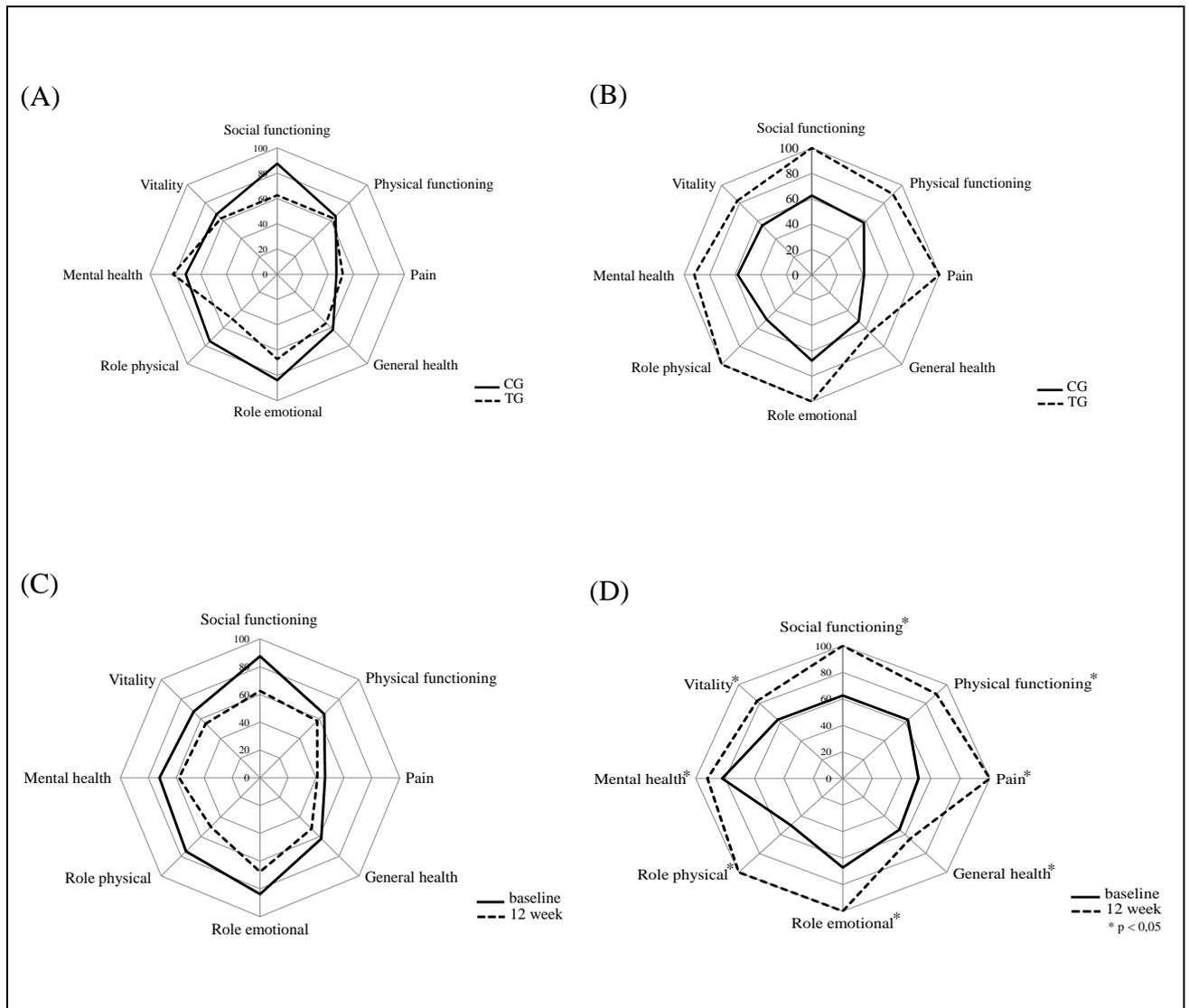
Causes	Cases (%)
Pain	14 (40)
Poorly controlled blood pressure*	14 (40)
Cancellation or rescheduling of the HD session	5 (14.3)
Indisposition/tiredness	2 (5.7)

\*Systolic blood pressure <110 mmHg and/or diastolic blood pressure <50 mmHg or systolic blood pressure >160 mmHg and/or diastolic blood pressure >100 mmHg.

**Table 5.** Correlation among clinical and laboratory parameters, muscle strength, sit-to-stand test results, usual walking speed, and quality of life

Variable	Correlation coefficient (r)	Determination coefficient (r <sup>2</sup> )	P
<b>Maximum muscle strength</b>			
BMI <sup>1</sup>	0.49	0.24	0.01
Time on HD <sup>1</sup>	-0.68	0.47	<0.01
Kt/V <sup>1</sup>	-0.56	0.32	<0.01
Physical limitations (SF-36) <sup>2</sup>	0.42	0.17	0.03
<b>30-s sit-to-stand test</b>			
Age <sup>1</sup>	-0.39	0.15	0.04
PTH <sup>1</sup>	-0.40	0.16	0.05
<b>Usual walking speed</b>			
Albumin <sup>2</sup>	-0.54	0.29	<0.01
Creatinine <sup>2</sup>	0.47	0.22	0.03
Total protein <sup>2</sup>	-0.46	0.21	0.02
Physical functioning (SF-36) <sup>2</sup>	0.48	0.23	0.01

BMI, body mass index; HD, hemodialysis; PTH, parathyroid hormone. <sup>1</sup> Pearson correlation coefficient; <sup>2</sup> Spearman's rank correlation coefficient



**Figure 2:** Effects of intradialytic progressive resistance training (IPRT) on each domain of quality of life. **A:** CG vs TG at baseline; **B:** CG vs TG 12 weeks later; **C:** CG at baseline vs 12 weeks later; **D:** TG at baseline vs 12 weeks later.