

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



**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO COM RESTRIÇÃO
PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

TESE DE DOUTORADO

Rodrigo Kohn Cardoso

PELOTAS, RS

2018

RODRIGO KOHN CARDOSO

Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo em pacientes em hemodiálise: um ensaio clínico randomizado

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

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Co-orientador: Prof. Dr. Fabricio Boscolo Del Vecchio

Pelotas, 2018

C268e Cardoso, Rodrigo Kohn

Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo em pacientes em hemodiálise : um ensaio clínico randomizado / Rodrigo Kohn Cardoso ; Airton José Rombaldi, orientador ; Fabricio Boscolo Del Vechio, coorientador. — Pelotas, 2018.

169 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. Falência renal crônica. 2. Estresse oxidativo. 3. Imunidade. 4. Qualidade de vida. 5. Exercício. I. Rombaldi, Airton José, orient. II. Vechio, Fabricio Boscolo Del, coorient. III. Título.

CDD : 796

Elaborada por Patrícia de Borba Pereira CRB: 10/1487

AGRADECIMENTOS

Neste momento especial em que realizo um sonho, quero agradecer algumas pessoas que me ajudaram muito nessa caminhada.

A família, por ter me ensinado o significado da honestidade e perseverança, especialmente a minha mãe Claudete, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

Aos amigos, por estarem sempre ao meu lado e torcendo pelo meu sucesso;

Aos colegas de trabalho do Colégio Militar de Porto Alegre, pelo apoio nas realizações de minhas tarefas profissionais;

A minha esposa Aline, pelo apoio que me deu. Sem a sua capacidade de trabalho, dedicação e capacidade de socialização com os pacientes, este trabalho não teria sido realizado com tamanho sucesso;

Ao Professor Doutor Airton José Rombaldi, por estar sempre norteando este trabalho com paciência, disponibilidade e compreensão;

Aos Professores Doutores Maristela Bohlke e Franklin Barcellos, por acreditarem na ideia e por proporcionarem a execução do estudo, norteando-o e apoiando-o em todas as suas etapas;

À equipe, Alejandro, Andressa, Betina, Brenda, Dener, Eduardo Nunes, Eduardo Kohn, Eduarda, Gabriel Siqueira, Gabriel Silveira, Luiza, Marcelli, Mariá, Mateus, Michele, Mônica, Raíra, Sylvia, Tamires e Vitória, pela participação em todas as fases do trabalho;

Aos Professores Doutores Fabricio Boscolo Del Vechio, Maria Cristina Gonzales, Jean Pierre Oses, Francieli Stefanello e Professor Mestre Thiago Gonzales, por toda a ajuda que me deram;

Às queridas amigas Larissa Ribas e Jacqueline Oliveira, pela ajuda em todas as etapas do trabalho;

Aos queridos amigos e colegas Matheus e Nicole, pelo apoio, carinho e ensinamentos. São presentes que ganhei durante esta caminhada;

A todos os professores do curso, pelo conhecimento transmitido durante as aulas, além de auxiliaram na realização deste trabalho com suas sugestões;

Aos meus colegas da primeira turma de doutorado da ESEF/UFPEL, pela troca de experiência e conhecimentos constantes e pelos belos momentos de descontração;

Aos queridos pacientes, pela cooperação durante a realização do estudo;

E a todos aqueles que me ajudaram de alguma forma a realizar esta conquista.

Resumo

CARDOSO, Rodrigo Kohn. **Efeitos do exercício aeróbio intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo em pacientes em hemodiálise: um ensaio clínico randomizado**. 2018. 167 f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas.

Introdução: A doença renal crônica (DRC) está relacionada a debilidade física e aumentos nos níveis de estresse oxidativo e perfil inflamatório, principalmente no seu estágio final. O exercício físico regular, por sua vez, está associado com melhora na capacidade física, modificação positiva no perfil inflamatório e redução do estresse oxidativo. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos de uma intervenção com exercício contínuo de intensidade baixa/moderada intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo (RFS) em indicadores de saúde e parâmetros do sistema imune e estresse oxidativo de pacientes em hemodiálise (HD). **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado fase III, *open label*. A amostra foi composta por 66 pacientes em HD. Aplicação do questionário (variáveis sociodemográficas, nutricionais, comportamentais e qualidade de vida) e coletas sanguíneas foram realizadas antes e após a intervenção. Os participantes foram alocados aleatoriamente em: 1. Grupo de exercício com RFS (GRFS); 2. Grupo de exercício sem RFS (GE); e 3. Grupo controle (GE). A intervenção foi composta por doze semanas de 20 minutos por sessão de pedalada nas seguintes intensidades: mesociclo 1 (semanas 1 - 6) – frequência cardíaca entre 60 e 63% da máxima; e mesociclo 2 (semanas 7 - 12) – frequência cardíaca entre 64% e 76% da máxima. O nível de significância de 5% bicaudal foi utilizado em toda a análise. O teste análise de variância (ANOVA) de dois fatores mista, com um fator grupo e medidas repetidas no fator tempo foi utilizado na comparação dos protocolos de treinamento quando as variáveis apresentaram comportamento paramétrico, sendo utilizado o comando *contrast* do Stata como post-hoc. O teste de Friedman foi utilizado para variáveis com comportamento não-paramétrico. **Resultados:** De modo geral, os principais achados indicaram que: i) os participantes apresentaram níveis de força e capacidade funcional reduzidos, o que reafirmou a condição física debilitada de pacientes com DRC

em HD; ii) os participantes apresentaram níveis séricos de marcadores de inflamação elevados, o que reafirmou a condição de inflamação sistêmica dessa população; iii) o exercício contínuo com RFS foi eficaz em melhorar a capacidade funcional de pacientes em HD; iv) doze semanas de exercício contínuo de intensidade baixa/moderada com RFS reduziu em 33% o nível sistêmico do marcador de inflamação fator de necrose tumoral (TNF- α); v) os grupos GC e GE não apresentaram modificações nos desfechos estudados; e vi) o protocolo de exercício utilizado no presente estudo não produziu alterações nos níveis de força muscular, marcadores de estresse oxidativo e das interleucinas 6 e 1beta.

Conclusão: O treinamento contínuo de baixa/moderada intensidade foi eficaz em aumentar a capacidade funcional e reduzir a inflamação sistêmica em pacientes com DRC em HD.

Palavras-chave: Nefropatias, falência renal crônica, diálise, exercício, imunidade, estresse oxidativo, qualidade de vida.

Abstract

CARDOSO, Rodrigo Kohn. **Effects of aerobic exercise with Blood Flow Restriction during Hemodialysis in Chronic Kidney Disease Patients – a Randomized Controlled Trial**. 2018. 167 f. Thesis (PhD's degree in Physical Education)- Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is related to physical weakness and increases in levels of oxidative stress and inflammatory profile, especially in its final stage. Regular physical exercise, in turn, is associated with improvement in physical capacity, positive modification in the inflammatory profile and reduction of oxidative stress. **Objective:** The objective of the present study was to analyze the effects of an intervention with continuous-low-to-moderate intradialytic exercise with partial blood flow restriction (BFR) on health indicators and parameters of the immune system and oxidative stress of patients on hemodialysis (HD). **Materials and methods:** An experimental, randomized, phase III, open label clinical trial was conducted. The sample consisted of 66 patients in HD. Questionnaire was administered (sociodemographic, nutritional, behavioral and quality of life variables) and blood samples were collected before and after the intervention. Participants were randomly assigned to: 1. Exercise group using BFR (GBFR); 2. Exercise group not using BFR (GE); and 3. Control group (GE). The exercise intervention was applied thrice weekly, for twenty minutes, and lasted twelve weeks an adapted cycle ergometer as follows: mesocycle 1 (weeks 1-6) - heart rate from 60% to 63% of the maximal heart rate (HRmax); and mesocycle 2 (weeks 7 - 12) - heart rate from 64% to 76% of HRmax. The 5% significance level was used during the analysis. The test of variance (ANOVA) of two mixed factors, with a factor group and repeated measures in the time factor was used in the comparison of the training protocols when the variables presented parametric behavior. The contrast command of Stata was used as post-hoc. The Friedman test was used for variables violating the assumption of normal distribution of residuals and that could not be normalized by transformation. **Results:** Overall, the main findings indicated that: i) the participants had reduced levels of strength and functional capacity, which reaffirmed the weakened physical condition of patients with CKD in HD; ii) participants had elevated serum levels of inflammation markers, which reaffirmed

the systemic inflammation condition of this population; iii) continuous exercise with BFR was effective in improving the functional capacity of patients in HD; iv) twelve weeks of continuous low-to-moderate intensity exercise with RFS reduced the systemic level of tumor necrosis factor (TNF- α) marker by 33%; v) the CG and GE groups did not present any changes in the outcomes studied; and vi) the exercise protocol used in the present study did not present produced changes in muscle strength levels, oxidative stress markers and interleukins 6 and 1beta. CONCLUSION: Continuous low-to-moderate intensity training was effective in improving functional capacity and reducing systemic inflammation in patients with CKD in HD.

Key-words: Kidney diseases; kidney failure, chronic; dialysis; exercise; immunity; oxidative stress; quality of life.

Apresentação

A presente tese, exigência para obtenção do título de doutor, pelo Curso de Doutorado em Educação Física, é composta pelos seguintes itens:

1. Projeto de Pesquisa, apresentado e defendido em fevereiro de 2017 e já incorporado das sugestões dos revisores, Prof. Dr. Rafael Orcy, Prof. Dr. Felipe Fossati Reichert e Prof. Dr. Marcelo Cozzesa da Silva;

2. Relatório do trabalho de campo;

3. Artigos que compõem a tese:

3.1. “Efeitos do treinamento contínuo de baixa/moderada intensidade com restrição parcial do fluxo sanguíneo durante a hemodiálise no perfil inflamatório em pacientes com doença renal crônica – um ensaio clínico randomizado”;

3.2. “Efeitos do treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo em adultos mais velhos e idosos: uma revisão sistemática”;

4. Matéria à imprensa;

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Marcelo Cozzensa da Silva (PPGEF/UFPeI)

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

Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy (Instituto de Biologia/UFPEL)

SUMÁRIO

1. Projeto de pesquisa.....	12
2. Relatório de trabalho de campo.....	112
3. Artigos que compõem a tese.....	126
4. Matéria à imprensa.....	168

1. Projeto de pesquisa

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



**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO COM RESTRIÇÃO
PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

PROJETO DE PESQUISA

Prof. Ms. Rodrigo Kohn Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Co-orientador: Prof. Dr. Fabricio Boscolo Del Vecchio

PELOTAS, RS

2016

RODRIGO KOHN CARDOSO

PROJETO DE PESQUISA

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

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi
Co-orientador: Prof. Dr. Fabrício Boscolo Del Vecchio

Pelotas, 2016

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Marcelo Cozzensa da Silva (PPGEF/UFPeI)

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

Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy (Instituto de Biologia/UFPEL)

Resumo

A doença renal crônica, caracterizada pela redução da função renal e dano renal por período igual ou superior a três meses, está relacionada a debilidade física e aumento do *stress* oxidativo e perfil inflamatório, principalmente na sua fase final. O exercício físico regular, por sua vez, está associado com melhora no perfil inflamatório e redução do *stress* oxidativo. O objetivo do presente estudo será analisar os efeitos de uma intervenção com exercício aeróbio intradialítico na bicicleta ergométrica com restrição parcial do fluxo sanguíneo em indicadores de saúde e parâmetros do sistema imune e *stress* oxidativo de pacientes em hemodiálise. Será realizado um estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado fase III, *open label*. A amostra será composta por 72 pacientes em hemodiálise. Antes do início da intervenção serão realizadas as coletas sanguíneas e aplicação do questionário de linha de base, com variáveis sociodemográficas, nutricionais, comportamentais e qualidade de vida, e todas as medidas serão repetidas ao final das doze semanas. Em seguida, os participantes serão alocados aleatoriamente em um dos três grupos: 1. Grupo de exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo; 2. Grupo de exercício apenas - sem restrição parcial do fluxo sanguíneo; e 3. Grupo controle – sem exercício. A intervenção terá duração de doze semanas, onde os pacientes realizarão 20 minutos por sessão de treinamento aeróbio na bicicleta ergométrica nas seguintes intensidades: mesociclo 1 (semanas 1 - 6) – frequência cardíaca entre 60 e 63% da máxima; e mesociclo 2 (semanas 7 - 12) – frequência cardíaca entre 64% e 76% da máxima. O nível de significância de 5% bicaudal será utilizado em toda a análise. O teste análise de variância (ANOVA) de dois fatores mista, com um fator grupo e medidas repetidas no fator tempo será utilizado na comparação dos protocolos de treinamento quando as variáveis apresentarem comportamento paramétrico e será utilizado *post-hoc* de Bonferroni. Caso as variáveis apresentem comportamento não paramétrico, utilizar-se-á o teste Kruskal-Wallis e *post-hoc* de Dunn.

Palavras-chave: Nefropatias, falência renal crônica, diálise, treinamento, imunidade, estresse oxidativo, qualidade de vida.

Abstract

Chronic kidney disease, characterised by damage and loss of renal function for a time period equal to or higher than three months, is related to physical weakness and to the increase of oxidative stress and inflammatory profile, mostly in its final phase. Regular physical exercise, on the other hand, is associated with inflammatory profile and oxidative stress improvement. The aim of this study will be to analyze the effects of an intradialytic aerobic exercise intervention, conducted on an ergometric bicycle with partial blood flow restriction, on health indicators and immune system parameters and oxidative stress on hemodialysis patients. An experimental study of randomized clinical trial type (phase III, open label) will be performed. 72 hemodialysis patients will compose the sample. Collection of blood and application of baseline survey including sociodemographic, nutritional, behavioural and quality of life variables will be done before and after the 12-week intervention. Patients will be randomly allocated in one of these three groups: 1 – Exercise group with partial blood flow restriction; 2 – Exercise group without blood flow restriction; 3 – Control group – no exercise. The intervention will go on for twelve weeks, with 20-minute aerobic exercise sessions using ergometric bicycles on the following intensities: mesocycle 1 (weeks 1 – 6) heart rate between 60 and 63% of the maximum; mesocycle 2 (weeks 7 - 12) – heart rate between 64 and 76% of the maximum. All significance levels for analysis will be based on two-tailed p value of 5%. For parametric data, the two-way factorial analysis of variance (ANOVA) (factor 1: group; factor 2: measures) with a Bonferroni's *post-hoc* test will be used to compare the training protocols. For their non-parametric equivalents, it will be run the Kruskal-Wallis test with the Dunn's *post-hoc*.

Key words: Kidney diseases, chronic kidney failure, dialysis, trainig, immunity, oxidative stress, quality of life.

SUMÁRIO

5. Introdução.....	11
5.1. O problema e sua importância.....	11
5.1.1. Problema.....	13
5.2. Justificativa	13
5.3. Objetivos	15
6. Revisão de Literatura.....	16
6.1. Doença renal crônica.....	16
6.1.1. Definição.....	16
6.1.2. Progressão da DRC.....	16
6.1.3. Epidemiologia.....	17
6.1.4. Causas da DRC.....	18
6.1.5. Doenças cardiovasculares e DRC.....	19
6.1.6. Tratamento.....	20
6.1.7. Qualidade de vida de pacientes com DRC.....	21
6.1.8. Atividade e exercício físico de pacientes com DRC.....	22
6.2. Sistema imune.....	23
6.2.1. Definição.....	23
6.2.2. Marcadores inflamatórios.....	24
6.2.3. Dieta, álcool e sistema imune.....	25
6.2.4. Sistema imune de indivíduos com DRC.....	25
6.2.5. Exercício físico e sistema imune.....	27
6.2.6. Estresse oxidativo.....	28
6.3. Exercício Físico.....	30
6.3.1. Treinamento com RFS.....	32
7. Materiais e métodos.....	40
7.1. Delineamento	40
7.2. Participantes.....	40
7.3. Cálculo de tamanho da amostra.....	41
7.4. Recrutamento.....	42
7.5. Randomização.....	42
7.6. Procedimentos.....	43
7.7. Descrição da intervenção.....	48
7.8. Variáveis do estudo.....	51
7.9. Materiais e instrumentos.....	53
7.10. Capacitação dos entrevistadores e monitores.....	55
7.11. Processamento e análise dos dados.....	56
7.12. Controle de qualidade.....	56
7.13. Aspectos éticos.....	57
7.14. Divulgação dos resultados.....	57
8. Orçamento.....	58
9. Cronograma.....	59
10. Referências.....	60
11. Anexos.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC: doença renal crônica;

HD: hemodiálise;

RFS: restrição parcial do fluxo sanguíneo;

TNF- α : fator de necrose tumoral;

IL-6: interleucina 6;

IL-10: Interleucina 10;

PCR: proteína C-reativa;

GRFS: grupo de treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo;

GE: grupo de treinamento sem restrição parcial do fluxo sanguíneo;

GC: grupo controle;

PSE: percepção subjetiva de esforço;

ECR: ensaio clínico randomizado;

IMC: índice de massa corporal;

RA: restrição arterial estimada;

ITB: índice tornozelo-braço;

TFG: taxa de filtração glomerular.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da intensidade do exercício de acordo com o *American College of Sports Medicine*.

Tabela 2 – Relação entre aplicação de pressão e circunferência da coxa na obtenção de diferentes percentuais de restrição do fluxo arterial.

Tabela 3 – Redução percentual da frequência cardíaca na presença de betabloqueador.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cronograma de intervenção.

Figura 2 – Medida de pressão arterial sistólica nos tornozelos.

Figura 3 – Cronograma de coletas sanguíneas.

Figura 4 – Teste de força estática de pernas por dinamometria.

Figura 5 – Escala de percepção subjetiva de esforço.

Figura 6 – Protocolo de treinamento.

Figura 7 – Restrição do fluxo sanguíneo.

Figura 8 – Bicicleta ergométrica adaptada

ARTIGOS PROPOSTOS

Artigo 1 – Efeitos do treinamento contínuo de baixa/moderada intensidade com restrição parcial do fluxo sanguíneo durante a hemodiálise no perfil inflamatório em pacientes com doença renal crônica – um ensaio clínico randomizado;

Artigo 2 – Efeitos do treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo em adultos mais velhos e idosos: uma revisão sistemática;

Artigo 3 – Exercício aeróbico intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo melhora a capacidade funcional e força de pacientes em hemodiálise: um ensaio clínico randomizado;

Artigo 4 – Efeitos do exercício aeróbico intradialítico com restrição parcial do fluxo sanguíneo sobre o estresse oxidativo de pacientes em hemodiálise: um ensaio clínico randomizado;

Artigo 5 – Efeitos do treinamento contínuo de baixa/moderada intensidade com restrição parcial do fluxo sanguíneo durante a hemodiálise sobre a qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica – um ensaio clínico randomizado.

1. Introdução

1.1. O problema e sua importância

A DRC se caracteriza pela redução progressiva e irreversível da função renal e pelo dano renal por um período igual ou superior a três meses (DUNGEY et al., 2013; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION et al., 2002). Sua prevalência e incidência vêm aumentando significativamente, atingindo 10% da população mundial em 2015, em pessoas de todas as idades e etnias (PORTAL BRASIL, 2016), sendo que o aumento da doença ocorre a uma taxa em torno de 8% ao ano (SIVIERO et al., 2014). No Brasil, o número de pacientes em diálise está em torno de 100 mil pessoas (PORTAL BRASIL, 2016). A DRC é, portanto, considerada um importante problema mundial de saúde pública (JHA et al., 2013; SIVIERO et al., 2014).

A DRC está associada a outras morbidades, especialmente no estágio final da doença, quando os pacientes são submetidos à terapia de substituição renal, principalmente com emprego da HD (LONGMORE et al., 2010). Dentre as morbidades que acometem sujeitos com DRC, destacam-se diabetes *mellitus* e hipertensão, consideradas como principais responsáveis pelo desenvolvimento de disfunções renais (SILVA et al., 2008). Outras condições insalubres, como doença arterial coronariana, sarcopenia, caquexia, obesidade, inflamação sistêmica e *stress* oxidativo também estão associadas à DRC (LEVEY et al., 2012; DUNGEY et al., 2013; TUCKER et al., 2015; JHA et al., 2013). De acordo com Dungey e colaboradores (2013), indivíduos com DRC frequentemente apresentam elevada concentração sérica de marcadores pró-inflamatórios, o que gera um quadro de inflamação sistêmica crônica. A inflamação crônica quase sempre está acompanhada de destruição tecidual, o que pode levar a diversas patologias como artrite, asma, doenças cardiovasculares, síndromes intestinais, diabetes, doença celíaca e alguns tipos de câncer (ROBBINS et al., 2010)

Por outro lado, existe na literatura um robusto corpo de evidências que suportam a relação entre inatividade física e piora do perfil inflamatório (KASAPIS et al., 2005; COLBERT et al. 2004; BERMUDEZ et al., 2002; CHURCH et al., 2002; ELOSUA et al., 2005). Em se tratando da relação entre

exercícios físicos e perfil inflamatório, estudos encontraram associação entre treinamento e redução níveis de TNF- α (ADAMOPOULOS et al., 2001), IL-6 (NICKLAS et al., 2008; PRESTES et al., 2009) e PCR (NICKLAS et al., 2008; STEWART et al., 2007); entretanto, outros não relataram modificações na concentração circulante de marcadores inflamatórios–(DONGES et al., 2010; CONRAADS et al., 2002; BRUUNSGAARD et al., 2004). Porém, o efeito benéfico do exercício físico na saúde é consenso, inclusive para indivíduos com DRC (AFSHAR et al., 2011; BARCELLOS et al., 2015).

Pessoas com DRC apresentam qualidade de vida comprometida, especialmente nos aspectos físico, emocional e na vitalidade, e existe relação inversa entre qualidade de vida e tempo de HD (MARTINS et al., 2005). Dentre os principais aspectos relacionados à qualidade de vida piorada estão redução e/ou perda das funções fisiológicas e bioquímicas; alterações digestórias e neurológicas; doenças ósseas; anemia; caquexia; incapacidade para manter suas funções e ocupações em família; redução e/ou perda de competência física, cognitiva e sexual; dependência de cuidados pessoais, médicos e mecânicos (diálise); privação social; entre outros (AFSAR et al., 2009).

A condição física debilitada apresentada por pacientes em diálise pode dificultar a realização de exercícios físicos em intensidades elevadas. Em contrapartida, algumas pesquisas têm tentado superar isto com o emprego da RFS durante a realização do exercício físico (ABE et al., 2010; LOENNEKE et al., 2013; FAHS et al., 2014; KARABULUT et al., 2013), sendo que o mesmo pode ser uma alternativa eficiente para tal problema (POPE et al., 2013; LOENNEKE et al., 2012). A RFS é obtida a partir da colocação de um manguito ou banda restritiva (normalmente um manguito pneumático) na porção mais proximal do membro em movimento – raiz do membro – fato que reduz o fluxo sanguíneo arterial e obstrui o retorno venoso, resultando no acúmulo de sangue venoso ao redor do músculo exercitado (FAHS et al., 2012).

Estudos prévios comprovam as respostas positivas do treinamento com RFS sobre VO_{2max} (BRUROK et al., 2012), força e hipertrofia muscular (KARABULUT et al., 2010; ABE et al., 2010; LIBARDI et al., 2015), capacidade funcional (ABE et al., 2010), equilíbrio (YOKOKAWA et al., 2008) e saúde óssea

(KARABULUT et al., 2011), de forma segura. De acordo com Neto et al. (2016), há aumento da FC, pressão arterial e duplo produto em resposta ao treinamento com RFS, porém são significativamente menores que os aumentos promovidos pelo treinamento tradicional de alta intensidade.

1.1.1 Problema

Dentro do contexto apresentado, o presente estudo busca responder a seguinte pergunta: uma intervenção com exercício aeróbio de baixa intensidade intradialítico com RFS na bicicleta ergométrica será mais eficiente para modificação da condição geral de saúde e melhora do perfil inflamatório e de *stress* oxidativo de paciente em HD do que uma intervenção sem a RFS?

1.2. Justificativa

Considerando-se que:

- a) A DRC é um importante problema de saúde pública, atinge em torno de 10% da população mundial e cresce cerca de 8% ao ano (PORTAL BRASIL, 2016; SIVIERO et al., 2014), chegando, em 2010, ao 18º lugar na lista de causas de mortalidade no mundo (JHA et al., 2013);
- b) Mais de dois milhões de pessoas no mundo recebem tratamento com diálise ou transplante renal (COUSER et al., 2011) e, no Brasil, 100 mil pessoas fazem diálise, distribuídas em 750 unidades cadastradas no país (PORTAL BRASIL, 2016);
- c) A DRC está associada a outras morbidades (LEVEY et al., 2012; DUNGEY et al., 2013; TUCKER et al., 2015; JHA et al., 2013);
- d) Indivíduos com DRC apresentam marcadores de inflamação e de *stress* oxidativo aumentados, quando comparados a sujeitos saudáveis (DOUNOUSI et al., 2006; OBERG et al., 2004), principalmente quando expostos à diálise (ZAOUI et al., 1994; GRANATA et al., 2009; MORENA et al., 2005);
- e) Indivíduos com DRC são mais inativos fisicamente do que indivíduos saudáveis (KOBAYASHI, 2016);

- f) Dados de estudos com intervenção de exercício físico em indivíduos com DRC são raros e inconclusivos, especialmente com amostra de pacientes em HD (DUNGEY et al., 2013);
- g) O exercício aeróbio, especialmente em intensidades mais altas, influencia positivamente o sistema imune de modo agudo (GLEESON et al., 2007) e crônico (PLAISANCE et al., 2006), independentemente da redução da gordura corporal (MACKINNON et al., 2000; JONSDOTTIR et al., 1997);
- h) Pacientes com DRC em HD podem ser incapazes de realizar exercícios em intensidades elevadas devido à sua condição física debilitada (LEVEY et al., 2012; DUNGEY et al., 2013; TUCKER et al., 2015; JHA et al., 2013);
- i) O treinamento com RFS parece ser alternativa eficaz ao tradicional treinamento com intensidades mais elevadas - acima de 76% da FC máx, e/ou 60% do VO₂máx e/ou 14 na escala subjetiva de esforço de Borg - recomendado pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (GARBER et al., 2011), para indivíduos incapazes de praticar exercícios físicos intensos (POPE et al., 2013);
- j) Estudos analisando o efeito do exercício com RFS em populações especiais são raros. Em revisão realizada nas principais bases de dados, PUBMED/MEDLINE, BIREME, SCIELO, LILACS e COCHRANE, foram encontrados poucos estudos (ABE et al., 2010; OTHA et al., 2003; IIDA et al., 2011; KARABULUT et al., 2011; KARABULUT et al., 2013; KARABULUT et al., 2010; LIBARDI et al., 2015; PATTERSON et al., 2013; THIEBAUD et al., 2013; VECHIN et al., 2015; YASUDA et al., 2015; YOKOKAWA et al., 2008; SHIMIZU et al., 2016; SEGAL et al., 2015) e nenhum com amostra de indivíduos com DRC; e
- k) A população de DRC é frequentemente sedentária e apresenta inflamação sistêmica crônica. Há, portanto, grande potencial para intervenções que busquem mudar a atividade habitual e melhorar o estado geral de saúde. No entanto, o desenvolvimento de programas de exercícios na DRC que maximize os benefícios ao paciente constitui um grande desafio (DUNGEY et al., 2013).

Justifica-se a realização do presente estudo.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo geral

Analisar os efeitos de uma intervenção com exercício aeróbio intradialítico na bicicleta ergométrica com RFS em indicadores de saúde e parâmetros do sistema imune e *stress* oxidativo de pacientes em HD.

1.3.2. Objetivos específicos

O estudo irá investigar os efeitos de um programa de treinamento com e sem RFS sobre os seguintes parâmetros:

- a) Concentração sérica de marcadores inflamatórios – interleucina 6, interleucina 10 e proteína C-reativa;
- b) Concentração sérica de lactato;
- c) Concentração sérica de marcadores de *stress* oxidativo – catalase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase;
- d) Espessura muscular do quadríceps femoral;
- e) Força muscular;
- f) Capacidade funcional;
- g) Qualidade de vida;
- h) A variabilidade da frequência cardíaca; e
- i) O índice tornozelo braquial.

2. Revisão de literatura

2.1. Doença renal crônica

2.1.2. Definição

Os rins são os principais responsáveis pelo equilíbrio interno do corpo, pois eles desempenham funções fundamentais como filtração e consequente eliminação de toxinas, regulação da formação do sangue e dos ossos, controle do balanço químico e dos líquidos do corpo e regulação da pressão sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2016). A redução progressiva e irreversível da função renal, caracterizada pelo dano renal por um período igual ou superior a três meses ou redução da TFG menor que 60 mL/min/1,73m² por três meses ou mais com ou sem evidências de dano renal, constitui um quadro de DRC (DUNGEY et al. 2013; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION et al. 2002). DRC é um termo geral para definir desordens heterogêneas que afetam a estrutura e o funcionamento do rim (LEVEY et al. 2012).

Clinicamente, o dano renal pode ser determinado pela presença de albuminúria, definida como uma razão albumina/creatinina superior a 30 mg/g, em duas de três amostras de urina local (LEVEY et al, 2005). A TFG é a medida da depuração de uma substância filtrada pelos glomérulos e não reabsorvida ou secretada. Na prática clínica, a TFG pode ser estimada através de equações específicas a partir da determinação das concentrações de creatinina sérica (LEVEY et al., 2005).

2.1.2. Progressão da DRC

A DRC possui cinco estágios (DUNGEY et al., 2013):

- a) Estágio 1: o primeiro estágio caracteriza-se pelo dano renal com TFG normal ou discretamente aumentada (≥ 90 mL/min/1,73m²);

- b) Estágio 2: o segundo estágio é marcado pelo dano renal com uma leve redução na TFG (60 - 89 mL/min/1,73m²);
- c) Estágio 3: o terceiro estágio é determinado pela moderada redução da TFG (30 – 59 mL/min/1,73m²) com ou sem a evidência de outro dano renal;
- d) Estágio 4: o quarto estágio é descrito por uma severa redução na TFG (15 – 29 mL/min/1,73m²) com ou sem a evidência de outro dano renal; e
- e) Estágio 5: o quinto estágio – estágio final – é caracterizado pela insuficiência renal estabelecida (TFG < 15 mL/min/1,73m²).

2.1.3. Epidemiologia da DRC

De acordo com a Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos (2016), a DRC acomete cerca de 10% da população mundial e milhões de mortes ocorrem anualmente devido à falta de acesso ao tratamento por indivíduos com DRC. As prevalência e incidência sofrem grande variação entre os países, principalmente devido aos diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico (LEVEY et al., 2012). Estudo realizado na Itália encontrou prevalência de DRC de 13,2% (GAMBARO et al., 2010), enquanto que este índice chegou a 22,7% na Espanha (DE FRANCISCO et al., 2007) e 10% na Austrália, onde estima-se que este índice chegará à impressionantes 29% até 2020 (AUSTRALIA'S HEALTH, 2014).

Estimativas sobre a prevalência de DRC em toda América Latina são escassas e de baixa qualidade (CUSUMANO et al., 2016). Segundo dados da Sociedade Latino Americana de Nefrologia e Hipertensão, em 2008, Taiwan apresentava a maior prevalência de DRC no mundo, com mais 2.500 indivíduos para cada 1.000 da população, seguido de Japão e Estados Unidos. No Brasil, o número estimado de pacientes em terapia de substituição renal era de 42.695

em 2012, o que corresponde a uma taxa de prevalência de tratamento dialítico de 503 pacientes por milhão da população (SESSO et al., 2012). Entretanto, esta prevalência pode estar muito maior, pois estima-se que ela aumente cerca de 8% ao ano (SIVIERO et al., 2014). O problema é ainda maior entre indivíduos mais velhos, estima-se que a enfermidade afete um em cada cinco homens e uma em cada quatro mulheres com idade entre 65 e 74 anos, e metade da população com 75 anos ou mais sofre algum grau da doença (PORTAL BRASIL, 2016).

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* de 2010, a DRC pulou de 27º em 1990 para 18º na lista de causas de mortalidade no mundo em 2010 (JHA et al., 2013). Mais de 2 milhões de pessoas no mundo recebem tratamento com diálise ou transplante renal e a maioria é tratada em apenas cinco países – Estados Unidos, Japão, Alemanha, Brasil e Itália (COUSER et al., 2011). Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia indicam que 100 mil pessoas fazem diálise no Brasil, distribuídas em 750 unidades cadastradas no país. A taxa de mortalidade para quem enfrenta o tratamento é 15% (PORTAL BRASIL, 2016).

2.1.4. Causas da DRC

Os principais fatores causais de DRC variam de acordo com a região, especialmente devido ao desenvolvimento do país. Diabetes e hipertensão continuam sendo os principais responsáveis pela DRC nos países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento, enquanto que em muitos países da Ásia e da África a causa mais comum é a glomerulonefrite (JHA et al., 2013). Além disso, doenças infecciosas continuam sendo muito prevalentes em países subdesenvolvidos (ENGELGAU et al., 2011).

Outros fatores também podem estar envolvidos com o desenvolvimento de DRC em países em desenvolvimento, como características comportamentais da população, o uso de pesticidas, o abuso de analgésicos, o uso de medicamentos à base de ervas e o uso de aditivos alimentares não regulamentados (JHA et al., 2013).

Fatores genéticos também podem estar associados com a DRC. Anormalidades nos genes *APOL1* – apolipoproteína que desempenha um papel importante na troca e transporte de lipídios pelo corpo e no transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado – e *MYH9* – gene envolvido em várias funções importantes no organismo, incluindo a citocinese, motilidade celular e a manutenção da forma da célula – estão associados à DRC não-diabética em indivíduos de origem africana (KAO et al., 2008; KANJI et al., 2011).

2.1.5. Doenças cardiovasculares e DRC

A elevada taxa de mortalidade de pacientes com DRC se deve muito em função das doenças cardiovasculares (FOLOEY et al., 1998), esta é até 30 vezes maior em paciente em HD do que na população em geral (LONGENECKER et al., 2002). Este impacto vêm sendo atribuído à fatores de risco tradicionais – idade, diabetes melito e tabagismo – e não tradicionais – relacionados à DRC ou procedimento de diálise (CHEUNG et al., 2000). Dentre os fatores de risco não-tradicionais estão altos níveis de fósforo, produto cálcio x fósforo alto, níveis séricos extremos de hormônio paratireoidiano intacto e microinflamação (BLOCK et al., 1998; YEUN et al., 2000; GANESH et al., 2001).

A prevalência de doenças cardiovasculares está associada com doença arterial periférica. A doença arterial periférica está relacionada com aumento de mortalidade em pacientes com DRC (RESNICK, et al., 2004; ONO et al., 2003) e, em pacientes submetidos à HD, este aumento está presente inclusive em indivíduos que não apresentam sintomas para doença arterial periférica (DE LOACH et al., 2007). O ITB é um método não invasivo, de fácil utilização e baixo custo e fidedigno – 95% de sensibilidade e 99% de especificidade quando comparado a angiografia (padrão-ouro) para diagnosticar doença arterial periférica (NORGREN et al., 2007).

Estudos prospectivos utilizando ITB tem demonstrado que baixo ITB é preditor para eventos cardiovasculares fatais e não fatais e mortalidade por todas as causas em indivíduos com ou sem presença clínica de doença arterial coronariana (MURABITO et al., 2002).

Estudos prévios têm utilizado pontos de corte de ITB diferentes para definir doença arterial periférica, variando de <0.95 a <0.80 (BEACH et al., 1980; POMREHN, et al., 1986), no entanto, a maioria dos estudos utiliza <0.90 (RESNICK et al., 2004; UCHÔA et al., 2012). Este ponto de corte também têm sido relacionado a risco aumentado de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (MURABITO et al., 2002; CURB et al., 1996). De acordo com Resnick e colaboradores (2004) ITB menores que 0.9 e maiores que 1.4 estão associados a risco maior de mortalidade por todas as causas, independentemente de condições como diabetes, hipertensão e DRC.

2.1.6. Tratamento da DRC

A definição do tratamento vai depender da fase em que a doença for diagnosticada, ou seja, do estágio em que se encontra – TFG e albuminúria. O tratamento para DRC pode prevenir o desenvolvimento da doença, retardar sua progressão, reduzir as complicações relacionadas à TFG anormal, reduzir os riscos de doenças cardiovasculares e aumentar a sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes (LEVEY et al., 2012).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, nos estágios iniciais da doença emprega-se um tratamento conservador, consistido de medidas clínicas – uso de medicamentos, modificação na dieta e estilo de vida – objetivando retardar a progressão da doença, reduzir os sintomas e prevenir as complicações associadas à DRC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2016). As modificações no estilo de vida compreendem evitar o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas, controlar a ingestão de sal, evitar o sobrepeso e praticar atividades físicas diariamente (LEVIN et al., 2008).

Quando o tratamento conservador se torna insuficiente para manter o equilíbrio do organismo do paciente com DRC – indivíduos no estágio 5 da doença – é iniciada a terapia de substituição renal, que pode ser HD, diálise peritoneal ou transplante renal. Dentre estas terapias de substituição renal, a HD – procedimento terapêutico que consiste na retirada e filtração do sangue do paciente através de uma bomba (dialisador) com o intuito de remover impurezas

e excesso de líquidos do organismo – é o mais comumente usado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2016). Estudo de prevalência de terapia de substituição renal na América Latina demonstrou que aumentou de 119 pacientes para cada milhão de pessoas em 1991 para 660 por milhão em 2013, sendo em HD 436 pacientes por milhão da população (CUSUMANO et al., 2016).

2.1.7. Qualidade de vida de pacientes com DRC

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o conceito de qualidade de vida é bastante complexo e pessoal. Qualidade de vida consiste de como o indivíduo percebe sua posição na vida, dentro de um contexto cultural e sistema de valores vivenciado, em relação aos seus objetivos, padrões, expectativas e preocupações (WHOQOL, 1994).

Estudos prévios comprovam uma qualidade de vida globalmente reduzida em pacientes submetidos à HD, em todas as idades, principalmente nos aspectos físicos (CRUZ et al., 2011). Estudo realizado por Martins et al. (2005) concluiu que pessoas com DRC apresentaram qualidade de vida comprometida, especialmente nos aspectos físico, emocional e na vitalidade, independentemente do sexo. Os autores encontraram uma relação inversa entre qualidade de vida e tempo de HD. Objetivando avaliar a qualidade de vida de pacientes em HD, Grasselli et al. (2012) conduziram estudo com 37 indivíduos – 16 homens e 21 mulheres – e encontraram baixos índices nos seguintes aspectos do SF-36: função emocional; função física; papel profissional; energia/fadiga; e saúde geral.

Múltiplos estressores – redução e/ou perda das funções fisiológicas e bioquímicas; alterações digestivas e neurológicas; doenças ósseas; anemia; caquexia; incapacidade para manter suas funções e ocupações em família; redução e/ou perda de competência física, cognitiva e sexual; dependência de cuidados pessoais, médicos e mecânicos (diálise); privação social; entre outros – que acometem indivíduos com DRC, principalmente no estágio final da patologia, são os principais aspectos relacionados à redução na qualidade de vida destes pacientes (ASFAR et al., 2009).

Existem diversos instrumentos genéricos para avaliar qualidade de vida, como o Quality of Well-Being Scale (QWB), The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) EuroQol (EQ-5D), World Health Organization Quality of Life-100 (WHOQOL-100) e World Health Organization Quality of Life-brief (WHOQOL-brief). No final da década de 90, um grupo de estudiosos desenvolveu o *Kidney Disease Quality of Life Short Form - version 1.3* (KDQOL-SF), uma versão mais curta de um instrumento específico para indivíduos com doença renal e em diálise. Ele inclui 43 itens relacionados especificamente a doença renal, tais como os efeitos da doença de atividades da vida diária, situação de trabalho e interação social, e 36 itens que fornecem uma medida da saúde física e mental, e um item de classificação geral de saúde (HAYS et al., 1997). O KDQOL-SF foi traduzido e adaptado para o português por Duarte e colaboradores (2003).

Estudo objetivando avaliar a qualidade de vida de indivíduos com DRC em diálise através do KDQOL-SF, concluiu que os pacientes apresentam qualidade de vida comprometida, especialmente nos domínios “função física, situação de trabalho e funcionamento físico” (LOPES et al., 2014). Braga e colabores (2011) desenvolveram estudo objetivando identificar fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes idosos em HD e encontraram os menores escores médios nas dimensões específicas do KDQOL-SF “sobrecarga da doença renal” (40,95, dp 28,60); “papel profissional” (25,11, dp 31,79) e “satisfação do paciente” (67,04, dp 18,68).

2.1.8. Atividade física e exercício físico em pacientes com DRC

Vários estudos têm demonstrado a relação entre atividade física e DRC (KOBAYASHI, 2016). Estudo conduzido na Noruega incluindo homens e mulheres com 20 a 103 anos encontrou relação dose-resposta entre histórico de tabagismo, IMC e atividade física com DRC definida como TFG < 45 mL/min/1,73m² (HALLAN et al., 2006). O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), estudo transversal de base populacional multicêntrico dos Estados Unidos, mostrou relação entre atividade física e TFG em amostra de 13.753

sujeitos com 18 anos ou mais, especialmente em sujeitos sem síndrome metabólica (FINKELSTEIN et al., 2006). Recorte do *Cardiovascular Health Study*, estudo prospectivo com 4.011 indivíduos de ambos os sexos com idade ≥ 65 anos, demonstrou que maiores níveis de atividade física foram associados com menores riscos de rápida redução da função renal (ROBINSON-COHEN et al., 2009).

Estudos com exercício físico são mais escassos e apresentam algumas limitações (JIA et al., 2015). Revisão sistemática com metanálise conduzida por Jia e colaboradores (2015) com o objetivo de avaliar o efeito do exercício físico em pacientes com DRC e transplante renal, encontrou 45 estudos, dos quais 32 preencheram os critérios e foram incluídos na metanálise. Os resultados mostraram que o exercício físico melhorou significativamente a aptidão física, função física, aspectos cardiovasculares (pressão arterial diastólica e sistólica em repouso, frequência cardíaca máxima, frequência cardíaca de repouso), albumina, pré-albumina, consumo de energia e qualidade de vida. Sessões de exercício mais longas (> 30 min / sessão) e mais frequentes (> 3 vezes / semana) resultaram em melhorias maiores na aptidão física, função física e aspectos cardiovasculares (JIA et al., 2015).

2.2. Sistema imune

2.2.1. Definição

O sistema imune é composto por um conjunto de tecidos, células e proteínas que trabalham juntos com a função principal de proteger o corpo de patógenos, sendo, portanto, considerado um complexo e poderoso mecanismo de defesa do organismo. Basicamente, o sistema imune é extremamente hábil em encontrar infecções e combatê-las, atuando no organismo através de duas maneiras: resposta imune inata e resposta imune adaptativa (THOMPSON et al., 2015).

A resposta imune inata é composta por uma reação rápida de células imunitárias inatas que reconhecem certas moléculas encontradas em muitas

células patogênicas e reagem a moléculas sinalizadoras liberadas pelo corpo em resposta à infecção, resultando em inflamação (McARDLE et al., 2011). A resposta imune adaptativa é mais lenta, mas mais eficaz contra agentes patogênicos específicos, sendo que, entre os tipos de células principais envolvidas nesta resposta, estão as células T e as células B. Algumas células T combatem agentes patogênicos e células infectadas, enquanto que outras ajudam a controlar a resposta imunitária adaptativa. A principal função das células B é criar anticorpos contra antígenos específicos. Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas, são proteínas que se ligam a patógenos, fato que sinaliza às células do sistema imunológico para destruir o agente patogênico (THOMPSON et al., 2015).

2.2.2. Marcadores inflamatórios

A maneira mais viável pela qual a ciência vem verificando a influência de determinado agente ou comportamento sobre o sistema imune é através da mensuração dos marcadores inflamatórios. Um marcador é uma variável mensurável capaz de medir o estado fisiopatológico de doenças, avaliar o progresso do tratamento e prever eventos futuros, podendo ser obtido a partir de amostras sanguíneas, urina, saliva e amostra tecidual (OLIVEIRA et al., 2011).

Dentre os marcadores inflamatórios, destacam-se as citocinas – polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, que se unem a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares reguladores da transcrição gênica (OLIVEIRA et al., 2011). As citocinas atuam sobre a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, podendo aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (OLIVEIRA et al., 2011). Dentre as pró-inflamatórias, podem ser citadas as IL (1, 2, 6 e 7) e TNF- α e, entre as anti-inflamatórias, IL (4, 10 e 13) e fator transformador de crescimento β (CURFS et al., 1997). Além destes, destaca-se a PCR, cuja concentração elevada está associada ao aumento no risco para vários tipos de câncer, como o de mama (SIEMES et al., 2006) e

endométrio (WANG et al., 2011; DOSSUS et al., 2010), bem como, de doença arterial coronariana (HUNG et al., 2008).

2.2.3. Dieta, álcool e sistema imune

Dois importantes hábitos comportamentais influenciam no sistema imunológico, a ingestão de bebidas alcoólicas e o balanço nutricional (SARKAR et al., 2015; KAFESHANI et al., 2015). Há evidências de que o consumo de álcool perturba o sistema imune de forma complexa e paradoxal, o que pode prejudicar a capacidade do corpo de se defender contra infecções, contribuir para o surgimento de lesões de órgãos e impedir a recuperação da lesão tecidual (SARKAR et al., 2015).

A dieta também exerce uma impressão intensa no sistema imune e na salubridade. Deficiências nutricionais, como desnutrição prolongada e insuficiência de micronutrientes e macronutrientes essenciais, implicam resposta negativa de citocinas e de células imunes (KAFESHANI et al., 2015). Dentre os nutrientes inversamente associados ao sistema imune destacam-se o consumo insuficiente de calorias e proteínas, a ingestão de açúcares simples e de gorduras saturadas e o consumo exagerado de sal (KAFESHANI et al., 2015). Por outro lado, o consumo de ácidos graxos ômega 3, a ingestão de carboidratos complexos, consumo adequado de calorias e proteínas e de vitaminas, vitamina A, vitaminas C e E, 1,25-di-hidroxi-vitamina D, zinco, selênio, cobre e ferro, estão positivamente relacionados ao sistema imune (KAFESHANI et al., 2015).

2.2.4. Sistema imune de indivíduos com DRC

Indivíduos com DRC frequentemente apresentam elevação nos marcadores de inflamação, condição que parece acentuar-se à medida que a doença progride e quando o paciente é submetido à HD (DUNGEY et al., 2013).

Pacientes em níveis iniciais e intermediário da DRC – pré-dialise – apresentam inflamação sistêmica aumentada e este é um importante indicador

de saúde (DUNGEY et al., 2013). Níveis elevados de PCR indicam inflamação crônica associada com resposta ineficiente à eritropoietina, níveis séricos de albumina reduzidos e maior hospitalização (ORTEGA et al., 2002). No entanto, não está claro que a insuficiência renal é a principal responsável pela inflamação crônica no primeiro estágio da DRC (DUNGEY et al., 2013), mas o estágio final da DRC está associado à inflamação crônica. Nesse estágio, diversos fatores podem contribuir para cronicidade: TFG reduzida; maior produção ou remoção reduzida de citocinas pró-inflamatórias; *stress* oxidativo; *stress* carbólico; deterioração do estado nutricional e do consumo alimentar; alteração da composição corporal; acúmulo de toxinas urêmicas; infecção; sobrecarga de volume; fatores genéticos e epigenéticos (CHEUNG et al., 2010). Além disso, o próprio processo de HD pode contribuir para o processo pró-inflamatório, principalmente devido à exposição à membrana de diálise (ZAOUI et al., 1994).

As causas da inflamação em doentes renais podem não ser totalmente claras, mas as implicações de marcadores inflamatórios elevados são significativas. Aumento persistentes de marcadores – PCR, IL6 e TNF- α – são altamente preditivos de mortalidade. PCR, IL6 e TNF- α têm sido amplamente utilizados na mensuração de perfil inflamatório e, devido a longa duração da “meia vida” da PCR (19 horas), este marcador é facilmente detectado e, por isso, tem sido frequentemente utilizado (DUNGEY et al., 2013). No entanto, a IL6 tem se mostrado um marcador mais eficiente do que a PCR e o TNF- α em pacientes em pré-diálise e/ou HD (BARRETO et al., 2010). Entretanto, a IL6 é particularmente instigante, devido ao papel que pode desempenhar. Em repouso, alta concentração deste marcador está associada à disfunção imune, porém uma infusão aguda de IL6 pode desencadear um aumento transitório de fatores anti-inflamatórios (IL1, cortisol, entre outros), sem aumentar as concentrações de TNF- α (DUNGEY et al., 2013).

A IL10, marcador anti-inflamatório, também apresenta concentrações mais elevadas em indivíduos com DRC do que em sujeitos saudáveis (DUNGEY et al., 2013). Este aumento se deve à resposta do organismo à inflamação crônica presente em indivíduos com DRC, buscando, portanto, equilibrar o sistema (STENVINKEL et al., 2005).

2.2.5. Exercício físico e sistema imune

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação inversa entre níveis de atividade física e marcadores inflamatórios sistêmicos (HAMER et al., 2007). Em se tratando de exercícios físicos, diversos estudos vêm sendo realizados objetivando averiguar o seu efeito sobre o sistema imune (VAARA et al., 2014; GLEESON et al., 2007; PLAISANCE et al., 2006; CHEEMA et al., 2012; KARABULUT et al., 2013).

O exercício aeróbio moderado modifica o sistema imune de modo agudo, pois aumenta as funções imunes naturais por algumas horas (GLEESON et al., 2007). Cronicamente, esse tipo de exercício também melhora a imunidade (PLAISANCE et al., 2006), já que aumenta a atividade citotóxica das células *Natural Killers* e atenua a redução das funções das células T, independentemente da redução da gordura corporal (MACKINNON et al., 2000; JONSDOTTIR et al., 1997). Dois ECR conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa, objetivando verificar o efeito de oito semanas de exercício aeróbio (10 – 30 minutos de pedalada a intensidade moderada de acordo com a escala de PSE encontraram redução de 80% na concentração circulante de PCR em pacientes em HD (AFSHAR et al., 2010; AFSHAR et al., 2011).

Pouco se sabe ainda sobre a influência do treinamento de força sobre o sistema imune (VAARA et al., 2014). Cheema et al. (2012) encontraram melhora no estado inflamatório devido à redução de PCR após 12 semanas de treinamento de força progressivo, mas não encontraram alterações nos níveis de IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. Karabulut e colaboradores (2013) compararam o efeito do treinamento de força de baixa intensidade com RFS (20% 1RM) com o efeito do treinamento de alta intensidade sem RFS (80% 1RM) sobre os marcadores de danos musculares e inflamatórios em idosos e não encontraram diferenças significativas entre os protocolos nas concentrações séricas de creatina quinase e IL6. No entanto, o estudo apresentou algumas limitações, como falta de controle da dieta e do uso de medicamentos anti-inflamatórios. Objetivando comparar a resposta hormonal e inflamatória entre treinamento de força com baixa intensidade, com e sem RFS, em homens mais velhos, Patterson et al. (2013) relataram que a concentração plasmática de IL-6

apresentou um efeito tempo significativo ($p<0,01$), mas sem diferença intra-grupos ($p>0,05$). Em ambas as condições, a IL-6 aumentou ($p<0,05$) a partir de 30 a 60 minutos pós-exercício e permaneceram elevados em 120 minutos pós-exercício.

2.2.6. Stress oxidativo

Geralmente, um átomo é composto por um núcleo com pares de elétrons orbitando ao seu redor. No entanto, alguns átomos possuem elétrons sem par, os chamados radicais livres, os quais normalmente são instáveis e altamente reativos (YOSHIKAWA et al., 2002). Diversas espécies reativas de oxigênio são geradas no corpo durante o processo de utilização de oxigênio. Entretanto, em condições fisiológicas normais, o corpo possui um elaborado mecanismo de remoção destas espécies, permitindo o equilíbrio adequado no meio interno (YOSHIKAWA et al., 2002). Porém, quando a produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres são geradas excessivamente ou em locais anormais, o balanço equilibrado entre produção oxidativa e defesa antioxidante é perdido, resultando em *stress oxidativo* (BETTERIDGE, 2000).

Consequentemente, radicais livres e espécies reativas de oxigênio podem atacar moléculas nas membranas e tecidos, induzindo à doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, pulmonares, digestivas, infecciosas e imunológicas, de pele, disfunções renais, câncer e diabetes, entre outras (YOSHIKAWA et al., 2002). Por outro lado, o *stress oxidativo* pode ser útil ao organismo. Por exemplo, ele induz apoptose (mecanismo de controle celular imprescindível), e exercício físico adequado e isquemia, ele aciona mecanismos biológicos de defesa (YOSHIKAWA et al., 2002).

Estudos têm demonstrado que, assim como marcadores de inflamação, marcadores de *stress oxidativo* estão aumentados em indivíduos com DRC, quando comparados a sujeitos saudáveis (DOUNOUSI et al., 2006; OBERG et al., 2004). Além disso, *stress oxidativo* e inflamação têm uma significativa relação inversa com TFG (TUCKER et al., 2015). O principal mecanismo patológico que relaciona *stress oxidativo*, inflamação e progressão DRC é caracterizado pela lesão renal desencadeada pela atividade intra e extracelular de radicais livres,

como o superóxido e o hidroxilo, e a consequente resposta inflamatória (TUCKER et al., 2015).

No estágio final da doença a terapia de substituição renal, apesar de ser eficiente em promover alguns benefícios bioquímicos, trata parcialmente a uremia e a flutuação no volume extracelular de fluidos, e a exposição aos instrumentos utilizados no processo de diálise causa aumento na síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias e *stress* oxidativo (GRANATA et al., 2009). Remoção de substâncias antioxidantes e quantidades vestigiais de endotoxinas no dialisado são possíveis fatores relacionados ao efeito pró-oxidante da HD (MORENA et al., 2005). Além disso, terapia de ferro intravenoso em pacientes em HD, mesmo em doses recomendadas, pode agravar o *stress* oxidativo (MODARESI et al., 2012).

Inúmeros biomarcadores estáveis com meia-vida relativamente longa são utilizados para mensurar *stress* oxidativo em indivíduos com DRC: malondialdeído, hidroperóxidos de lipídios, F2-isoprostanos, dimetil-arginina assimétrica, carbonilação de proteínas, produtos avançados de oxidação proteica, 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, 8-diidro-2'-deoxiguanosina, e glutathione (TUCKER et al., 2014). Além disso, alguns biomarcadores antioxidantes são frequentemente utilizados em indivíduos com DRC: catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase (LOCATELLI et al., 2003).

O efeito do exercício físico no *stress* oxidativo é bastante complexo, dependendo do tipo, duração e intensidade do exercício. Agudamente, o exercício físico está associado com *stress* oxidativo, porém parece promover também um aumento na regulação endógena de antioxidantes, de acordo com a Teoria de Hormese (PINGITORE et al., 2015). Especificamente, esta teoria trata da capacidade do organismo de reagir ao aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio por conta de sessões frequentes de exercícios físicos através de um mecanismo adaptativo (PINGITORE et al., 2015).

Estudos têm estabelecido o efeito positivo de exercício aeróbico sobre *stress* oxidativo em indivíduos com DRC (JOHANSEN et al., 2012; SMART et al., 2013). Os mecanismos que envolvem este efeito positivo são: regulação

positiva das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase; redução na expressão de espécies reativas de oxigênio; expressão reduzida de enzimas geradoras de espécies reativas de oxigênio (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) e xantina oxidase; e uma regulação negativa da monoamina oxidase, maior fonte de estresse oxidativo através da geração de peróxido de hidrogênio (TUCKER et al., 2015).

Em estudo de revisão, Loenneke e colaboradores (2011), relataram que o treinamento de baixa intensidade com RFS, especificamente o treinamento de força com 30% de 1RM, não tem mostrado aumento no *stress* oxidativo (LOENNEKE et al., 2011). Além disso, não foram encontrados estudos sobre exercício aeróbio na bicicleta ergométrica com RFS e marcadores inflamatórios e de *stress* oxidativo. Em resumo, pesquisas objetivando avaliar o efeito do treinamento com RFS sobre o sistema imune e *stress* oxidativo são escassas e inconclusivas (LOENNEKE et al., 2011).

2.3. Exercício físico

Exercício físico é definido como uma subcategoria da atividade física, que é planejado, estruturado, repetitivo e intencional, com o objetivo principal de melhorar ou manter a aptidão física. É substancialmente conhecido o impacto positivo do exercício físico regular a uma determinada combinação entre volume e intensidade para a obtenção de um efeito de treinamento (GARBER et al., 2011).

Dentre os tipos de exercícios importantes para a promoção da saúde e que geram melhora na aptidão física geral destacam-se os exercícios de força, aeróbios e de flexibilidade (ACSM, 2014). As melhoras promovidas por um programa de treinamento dependem, dentre outras coisas, da sobrecarga resultante das sessões de treinamento. De maneira geral, sobrecargas maiores proporcionam resultados mais expressivos. Pollock e colaboradores (1990) publicaram a classificação da intensidade do treinamento aeróbio relacionando percentual de intensidade relativa – FC máxima e $VO_{2máx}$ – e PSE (tabela 1).

O *American College of Sports Medicine* estabelece as seguintes recomendações de exercício físico para promoção de saúde e melhora da aptidão física para adultos saudáveis:

1. Frequência de treinamento: 3 a 5 vezes por semana;
2. Intensidade de treinamento: 60 a 90% da FC máxima, ou 50 a 85% do VO_{2max} ;
3. Duração do treinamento: 20 a 60 minutos de atividade aeróbica contínua, dependendo da intensidade da atividade, ou seja, quanto mais intensa, menos tempo é necessário;
4. Tipo de atividade: qualquer atividade que mobilize grandes grupos musculares, possa ser mantida continuamente e seja de natureza rítmica e aeróbica, como, por exemplo, caminhada, corrida/*jogging*, andar de bicicleta ou exercício no cicloergômetro, esqui *cross-country* (de planície), dança, pular corda, remo, subir escadas, nadar, patinar e diversas outras atividades lúdicas de *endurance*;
5. Treinamento contra resistência: o treinamento de força de intensidade moderada, suficiente para desenvolver e manter a massa corporal magra deve fazer parte de um programa de aptidão física de um adulto. Uma série de 8 a 12 repetições de oito a dez exercícios que condicionem os principais grupos musculares pelo menos duas vezes por semana são o mínimo recomendado.

Em geral, o exercício físico não aumenta o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis. No entanto, há um aumento do risco de morte súbita cardíaca e/ou infarto agudo do miocárdio durante a realização de exercícios físicos vigorosos em indivíduos com doenças cardiovasculares (GARBER et al., 2011).

Tabela 1 – Classificação da intensidade do exercício de acordo com o *American College of Sports Medicine*.

Intensidade relativa (%)		Índice de percepção de esforço	Classificação de intensidade
FC _{máx}	VO _{2máx}		
< 57%	< 30%	< 9	Muito leve
57-63%	40-59%	9-11	Leve
64-76%	60-89%	12-13	Moderada
77-95%	60-89%	14-17	Pesada
≥ 96%	≥ 90%	≥ 18	Muito pesada

FC_{máx} = frequência cardíaca máxima. VO_{2máx} = consumo máximo de oxigênio. Tabela extraída de GARBER et al. (2011).

2.3.1. Treinamento com RFS

O treinamento com RFS surgiu no Japão na década de 1960 e, desde então, inúmeros estudos têm sido publicados com as mais diversas populações – adultos jovens (LOENNEKE et al., 2014), idosos (ABE et al., 2010; LIBARDI et al., 2015), atletas (NETO et al., 2014; LUEBBERS et al., 2014), somente homens (MAIOR et al., 2015; THIEBAUD et al., 2014), apenas mulheres (DORNELES et al., 2015; BRANDNER et al., 2014) e indivíduos em reabilitação (OTHA et al., 2003; HYLDEN et al., 2015).

O treinamento com RFS consiste na aplicação de uma cinta – banda – na porção mais proximal da extremidade (raiz) dos membros superiores ou inferiores (SATO et al., 2005). Materiais como torniquetes (SHINOHARA et al., 1998), bandas elásticas (LOENNEKE et al., 2012) e bandas pressurizáveis – esfigmomanômetros e materiais especificamente desenvolvidos para este propósito [*Kaatsu* (YASUDA et al., 2014; KARABULUT et al., 2013) e *Hokanson* (MENDONÇA et al., 2015; SUGA et al., 2012)] – têm sido utilizados nas pesquisas.

A cinta é inflada com uma pressão capaz de reduzir a circulação sanguínea, ou seja, a pressão aplicada não deve ser tão forte a ponto de ocluir completamente o fluxo arterial para o músculo, sendo, portanto, uma restrição parcial do fluxo sanguíneo (LOENNEKE et al., 2013). Em relação à largura, as cintas utilizadas pelos estudos variam entre 5 cm (FAHS et al., 2014; FAHS et al., 2012; KARABULUT et al., 2013); 6 cm (MENDONÇA et al., 2015; SUGA et al., 2012), 7,6 cm (LOENNEKE et al., 2011), 13 cm (KACIN et al., 2011), 17,5 cm (LAURENTINO et al., 2011), 18,5 cm (TAKADA et al. 2011) e 20,5 cm (INAGAKI et al., 2011). De acordo com revisão sistemática conduzida por Fahs et al. (2012), as larguras da cinta mais adequadas para o treinamento com RFS de membros inferiores deve ser entre 5 e 6 cm, pois cintas mais estreitas podem aumentar a intensidade da RFS, podendo levar à oclusão venosa completa, bem como cintas mais largas tendem a aumentar significativamente o desconforto.

Uma variedade de pressões tem sido aplicada nos estudos sobre RFS, não havendo padronização entre as pesquisas (PARK et al., 2015). Em geral, os trabalhos científicos utilizaram pressão superior à medida da pressão diastólica braquial (100-200 mmHg), com o intuito de restringir o retorno venoso (ABE et al., 2006; MCGOWAN et al., 2007; FIGUEROA et al., 2011). Foram utilizadas também pressões maiores que a pressão sistólica braquial (pressões que alcançaram mais de 300 mmHg), objetivando restringir o fluxo arterial (HEFFERNAN et al., 2007; BURGOMASTER et al., 2003). A maioria dos estudos utilizou pressão referente a 1,3 vezes a pressão arterial sistólica do indivíduo (aproximadamente 160 mmHg) (LOENNEKE et al., 2013). Cayot et al. (2015) aplicaram uma pressão média de 162 ± 12 mmHg em seu estudo sobre ativação muscular do treinamento de força com RFS. Há ainda estudos que se basearam na PSE (KARABULUT et al., 2013). Neste caso, Karabulut e colaboradores (2013), em estudo com idosos, aumentavam a pressão quando a PSE estivesse abaixo de 16, em uma escala de zero a vinte, sendo que a pressão média aplicada durante o estudo foi de $205,4 \pm 15,6$ mmHg.

Contudo, os melhores resultados foram obtidos com pressões que promoveram restrição do fluxo sanguíneo arterial de 40 a 50% (LOENNEKE et al., 2015). De acordo com Loenneke et al. (2011) existe relação direta entre a

obtenção de pressão e a circunferência do membro. Neste sentido, Loenneke e colaboradores (2015) desenvolveram tabela relacionando a circunferência da coxa – medida no local correspondente a 33% da distância entre a parte superior da patela e a região inguinal da coxa não dominante – com a aplicação de pressão necessária para obtenção da restrição arterial indicada com acessórios estreitos, ou seja, largura da cinta de 6 cm (Tabela 2).

Estudos também têm aplicado RFS de forma contínua (KARABULUT et al., 2013) e intermitente, ou seja, sem RFS em determinados períodos, como nos intervalos das séries de exercícios (KACIN et al., 2011). A utilização de RFS contínua tem sem mostrado mais eficiente, pois a retirada da cinta restritiva nos intervalos entre séries pode rapidamente reduzir a fadiga muscular, limitando as adaptações musculares necessárias para a promoção de resultados positivos do treinamento com RFS (POPE et al., 2013; FAHS et al., 2012).

Tabela 2 – Relação entre aplicação de pressão e circunferência da coxa na obtenção de diferentes percentuais de restrição do fluxo arterial (adaptada de LOENNEKE et al., 2015).

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

Loenneke et al. (2015)

**RA: Restrição do fluxo sanguíneo arterial estimada.*

Com relação à intensidade do exercício com RFS, existem estudos verificando o efeito de intensidades baixas (HYLDEN et al., 2015), moderadas (PATTERSON et al., 2010) e altas (NETO et al., 2014) do treinamento com RFS. A grande maioria das pesquisas interviu com protocolos baseados em treinamento de força, utilizando exercícios com baixas intensidades (20 – 30% 1 RM) (KARABULUT et al., 2013; HYLDEN et al., 2015; PATTERSON et al., 2013; YASUDA et al., 2011). Isto ocorreu especialmente porque a realização de exercícios com intensidades baixas com RFS representa uma opção eficaz para promoção de melhoras em força e hipertrofia muscular em indivíduos com algum tipo de limitação que os torne incapazes de realizar exercícios de alta intensidade (acima de 70% 1RM, como recomendado pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte, (POPE et al., 2013). De acordo com Loenneke et al. (2015), a intensidade mais adequada para a realização de exercício de força com restrição do fluxo sanguíneo é 30% de 1RM, sendo acompanhada de altos volumes de exercícios. Assim como ocorre na aplicação da intensidade, os estudos com treinamento com RFS são muito homogêneos quanto a aplicação do volume do treinamento de força, sendo o protocolo mais recomendado composto de uma série com 30 repetições seguida de três séries de 15 repetições (LIBARDI et al., 2015; THIEBAUD et al., 2013; YASUDA et al., 2012; LOENNEKE et al., 2011; MANINI et al., 2011; KARABULUT et al., 2013). É importante ressaltar que nos estudos citados, ambos os grupos realizaram o mesmo volume de treinamento, portanto, a intensidade geral pode ter sido maior nos grupos que se exercitaram com RFS.

Pesquisas avaliando o efeito da RFS em exercícios aeróbios são escassas. Abe et al. (2010), realizaram um estudo quase-experimental com 19 indivíduos ativos objetivando investigar os efeitos de treinamento de caminhada com RFS sobre o tamanho, força e funcionalidade dos músculos dos membros inferiores – coxas e pernas. Os participantes foram submetidos a um protocolo de treinamento composto por 20 minutos de caminhada, a 67 metros por minutos, por cinco dias por semana durante seis semanas. Ao final do período, os autores concluíram que houve melhora nos torques de extensão e flexão isométrica (11%) e isocinético (7%-16%, respectivamente) do joelho; na área transversa osteomuscular (5,8% e 5,1% para coxa e perna respectivamente); e

na massa muscular estimada por ultrassom (6,0% e 10,7% para massa total e massa da coxa, respectivamente) ($P < 0,05$). Além disso, a capacidade funcional também melhorou significativamente somente no grupo com RFS ($P < 0,05$).

Em estudo objetivando comparar o efeito do treinamento com e sem RFS sobre o $VO_2\text{max}$ e tamanho do músculo, desenvolvido pelo mesmo grupo de pesquisa, 19 homens jovens foram alocados randomicamente em grupo que treinou com ou sem RFS. Ambos realizaram treinamento aeróbio na bicicleta à intensidade de 40% do $VO_2\text{max}$ três vezes por semana, sendo que o grupo com RFS pedalou 15 minutos por sessão e GC 45 minutos por sessão. Após oito semanas, o grupo que treinou com RFS apresentou aumento no volume muscular da coxa de 5,1% ($p < 0,01$) enquanto que o GC não apresentou alterações significativas. Além disso, foram observadas melhoras significativas no $VO_2\text{max}$ e tempo até exaustão, 6,4% e 15,4% respectivamente ($p < 0,05$), no grupo de RFS somente. Assim, concluíram que exercício de baixa intensidade na bicicleta combinado com RFS promoveu hipertrofia muscular e melhora da capacidade aeróbia em homens jovens (ABE et al., 2010).

Visando analisar o efeito de quatro semanas de treinamento de baixa intensidade com RFS no tempo de exaustão, Corvino et al. (2014) dividiram 13 sujeitos fisicamente ativos em dois grupos que realizaram treinamento intervalado, um com RFS e outro sem. As sessões de treinamento foram compostas por 5-8 repetições de 2 minutos de pedalada a 30% da potência máxima. Os resultados mostraram que o tempo de exaustão aumentou significativamente no grupo com RFS - pré: 227 ± 44 segundos; pós: 338 ± 76 segundos ($p < 0,001$) – mas não no GCe - pré: 236 ± 24 segundos; pós: 212 ± 26 segundos ($p > 0,05$).

Uma série de estudos têm sido publicados avaliando os efeitos crônicos do treinamento com RFS sobre uma variedade de desfechos crônicos – força e hipertrofia muscular (KARABULUT et al., 2010; ABE et al., 2010; LIBARDI et al., 2015), capacidade funcional (ABE et al., 2010), performance (YOKOKAWA et al., 2008), equilíbrio (YOKOKAWA et al., 2008), marcadores inflamatórios (KARABULUT et al., 2013) e saúde óssea (KARABULUT et al., 2011) – e efeitos agudos sobre síntese proteica muscular (FRY et al., 2010), concentrações de

hormônio do crescimento (FUJITA et al., 2007; MANINI et al., 2012), respostas hemodinâmicas (VIEIRA et al., 2012), consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) (BRUOK et al., 2012), concentração de lactato plasmático (TAKARADA et al., 2000), marcadores de dano muscular (KARABULUT et al., 2013) e ativação muscular (WERNBOM et al., 2009; TAKARADA et al., 2000).

Metanálise publicada por Loenneke e colaboradores (2012), com objetivo principal de comparar o efeito do treinamento de baixa intensidade com e sem RFS sobre força e hipertrofia muscular, encontrou que o treinamento com RFS apresentou melhora significativamente maior de força quando comparado com treinamento sem RFS; maior efeito sobre hipertrofia muscular; melhora significativamente maior de força e hipertrofia muscular quando realizado com treinamento de força do que com caminhada; e a realização de uma frequência semanal de duas a três vezes resultou em ganhos maiores do que quando realizado de quatro a cinco vezes.

Os fatores relacionados aos resultados crônicos obtidos com treinamento com RFS sobre alguns desfechos ainda não são bem conhecidos, no entanto, estudos que reportaram respostas agudas do método ajudam a explicar tais efeitos (POPE et al., 2013). Pesquisas sobre a resposta aguda do treinamento com RFS apresentaram resultados positivos sobre a síntese proteica muscular (FRY et al., 2010), concentrações de hormônio do crescimento (FUJITA et al., 2007; MANINI et al., 2012), respostas hemodinâmicas (VIEIRA et al., 2012), VO_2 pico (BRUOK et al., 2012), concentração de lactato plasmático (TAKARADA et al., 2000) e ainda ativação muscular (WERNBOM et al., 2009; TAKARADA et al., 2000).

Estudo realizado por Yasuda e colaboradores (2006) com amostra de doze estudantes universitários saudáveis encontrou atividade eletromiográfica (EMG) significativamente maior no grupo que realizou exercício de força de baixa intensidade com RFS quando comparado ao grupo que realizou a mesma intensidade de exercício sem RFS. Takarada e colegas (2000) compararam as respostas de concentração plasmática de lactato em repouso e após quatro protocolos de exercício de força – 40% de uma repetição máxima sem RFS, 40% de uma repetição máxima com RFS, 80% de uma repetição máxima sem RFS e

80% de uma repetição máxima com RFS – e encontraram que em intensidades maiores (80% 1RM) não houve diferença significativa na concentração plasmática de lactato, mas em baixa intensidade (40% 1RM) a concentração plasmática de lactato foi drasticamente maior quando o exercício foi realizado com RFS. Embora o papel do lactato na fisiologia do exercício continue sendo debatido, está bem claro que o lactato é um importante substrato energético, desempenhando função relevante no metabolismo energético, bem como na sinalização celular durante o exercício, e não se limita a condições anaeróbias (HALL et al., 2016).

Em se tratando de segurança, Loenneke et al. (2011b) e Loenneke et al. (2014) apresentaram algumas contraindicações para o treinamento com RFS, as quais incluem pessoas com história de trombose venosa profunda, gravidez, hipertensão arterial e doença cardíaca. Em contrapartida, Nakajima et al. (2006) examinaram a incidência de efeitos adversos do método e concluíram que o mesmo é seguro, inclusive para indivíduos hipertensivos. Objetivando analisar o efeito do treinamento com RFS sobre a pressão arterial e frequência cardíaca, Araújo et al. (2014) realizaram estudos com 14 sujeitos com idade média de 45 anos ($\pm 9,9$ anos) e encontraram que o treinamento de baixa intensidade com RFS foi mais eficiente em reduzir a pressão arterial de indivíduos hipertensivos que treinamento sem RFS com intensidade moderada (50% de 1RM).

Neto et al. (2016) realizaram revisão sistemática com o intuito de analisar as respostas do treinamento com RFS sobre pressão arterial, frequência cardíaca e duplo produto. A partir dos achados de 21 estudos que cumpriram os critérios de inclusão, encontraram aumentos significativos na pressão arterial, frequência cardíaca e duplo produto em resposta ao treinamento de baixa intensidade com RFS quando comparados ao treinamento de baixa intensidade sem RFS, mas treinamentos de alta intensidade apresentam aumentos significativamente maiores na pressão arterial. No entanto, os autores concluíram que os aumentos apresentados estão dentro da normalidade, o que torna este método seguro e viável para populações especiais.

Assim sendo, em linhas gerais o treinamento com RFS, quando administrado em um ambiente controlado por pessoal treinado, oferece uma

alternativa de treinamento seguro para a maioria dos indivíduos, independentemente da idade e do estado de treinamento (LOENNEKE et al., 2011b).

3. Materiais e métodos

3.1. Delineamento

Será realizado estudo experimental, do tipo ECR, fase III, *open label*, pois ele é aberto, ou seja, não há cegamento dos participantes, visando avaliar a eficácia e a segurança da intervenção.

3.2. Participantes

3.2.1 População alvo

Pacientes em HD da unidade de nefrologia do Hospital São Francisco de Paula de Pelotas/RS, cobertos pelo Sistema Único de Saúde. Há cerca de 120 pacientes atendidos pelo sistema de HD do hospital.

3.2.2. Critérios de inclusão

Serão incluídos no estudo pacientes em HD com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos.

3.2.3. Critérios de exclusão

Serão excluídos do estudo pacientes:

- a) Com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana, com infecção ativa e neoplasias;
- b) Submetidos a ventilação mecânica e internados na unidade de terapia intensiva;
- c) Que apresentarem limitação músculo esquelética que impeça a realização do exercício;
- d) Com alterações cognitivas que impossibilitem a compreensão das instruções dos exercícios;
- e) Grávidas;
- f) Indivíduos com história de trombose venosa profunda;

g) Com pressão arterial sistólica maior ou igual 180 mmHg ou diastólica maior igual 105 mmHg em repouso, frequência cardíaca de repouso maior ou igual 120 bpm (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010);

3.3. Cálculo de tamanho de amostra

Realizou-se cálculo de tamanho de amostra, descrito abaixo, para estimar a ocorrência dos desfechos em cada um dos grupos separadamente e avaliar a associação entre cada desfecho e as variáveis independentes. De acordo com o maior cálculo de tamanho amostral, um total de 36 pacientes seria necessário. Para evitar que as possíveis perdas e recusas afetem o poder do estudo, 72 pacientes serão incluídos.

Cálculo de tamanho amostral para os desfechos primários:

1. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a concentração de IL6, baseado no estudo de Akbarpour (2013):

Nível de confiança: 95%

Poder: 80%

N: 3 pacientes em cada grupo. Com acréscimo de 10%, 12 indivíduos.

2. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a concentração de TNF- α , baseado no estudo de Tsukui et al. (2000):

Nível de confiança: 99%

Poder: 95%

N: 30. Com acréscimo de 10%, 33 indivíduos.

3. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a concentração de IL-10, baseado no estudo de Nieman et al. (2005):

Nível de confiança: 99%

Poder: 90%

N: 3. Com acréscimo de 10%, 6 indivíduos.

4. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a espessura muscular do quadríceps femoral, baseado no estudo de Lowery et al. (2014):

Nível de confiança: 99%

Poder: 90%

N: 2 pacientes em cada grupo. Com acréscimo de 10%, 9 indivíduos.

5. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre o *stress* oxidativo – catalase, peróxido dismutase e glutathione peroxidase, baseado nos estudos de DE FREITAS et al. (2015) e KOUBAA et al. (2015):

Nível de confiança: 95%

Poder: 80%

(IL-6, IL-1 β e TNF- α)

N: 5 pacientes em cada grupo. Com acréscimo de 10%, 18 indivíduos.

6. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a qualidade de vida, baseado no estudo de Ouzouni et al. (2009):

Nível de confiança: 99%

Poder: 90%

N: 12 pacientes em cada grupo. Com acréscimo de 10%, 42 indivíduos.

7. Para o estudo do efeito do treinamento com RFS sobre a capacidade funcional, baseado no estudo de Groussard et al. (2015):

Nível de confiança: 99%

Poder: 90%

N: 3 pacientes em cada grupo. Com acréscimo de 10%, 12 indivíduos.

3.4. Recrutamento

Os participantes serão recrutados no Hospital São Francisco de Paula, Pelotas/RS. Primeiramente foi realizado contato com o diretor do departamento de nefrologia do hospital a fim de explicar os objetivos do estudo e pactuar com o hospital. Após será realizada análise dos prontuários médicos de todos os pacientes em HD, os quais contém informações básicas que permitem a aplicação de alguns critérios de exclusão. Em seguida, na semana que antecede o início da avaliação de *baseline*, os pacientes serão abordados na chegada para a sessão de HD e convidados individualmente para participarem do estudo.

3.5. Randomização

O processo de randomização será realizado através da geração de números aleatórios no programa Excel 2013. A randomização será feita em blocos, sendo cada bloco referente ao turno em que o paciente realiza a HD. Em cada bloco, o primeiro paciente sorteado irá para o GRFS, o segundo para o GE, o terceiro para o GC, e assim sucessivamente. Ao total, serão sorteados nove pacientes em cada bloco, para garantir o equilíbrio entre os grupos.

3.6. Procedimentos

Logo após o recrutamento, todos os pacientes incluídos que concordem em participar da pesquisa assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido e seguirão para a coleta de linha de base, protocolo de intervenção e avaliações finais, respectivamente, conforme cronograma apresentado na figura 1.

Figura 1 – Cronograma de intervenção.

Semana 1	Semana 2Semana 13	Semana 14
Baseline	Intervenção	Avaliações

As avaliações iniciais (*baseline*) serão distribuídas na semana 1 da seguinte forma: 1ª sessão de HD da semana - medida da FC, pressão arterial de repouso, ITB e aplicação do questionário; 2ª sessão de HD da semana - mensuração do percentual de gordura, massa corporal e estatura, realizadas na balança antropométrica do hospital; e coleta sanguínea, realizada durante a HD; e 3ª sessão de HD da semana - avaliação da capacidade funcional através do teste de caminhada de 6 minutos e força muscular por dinamometria.

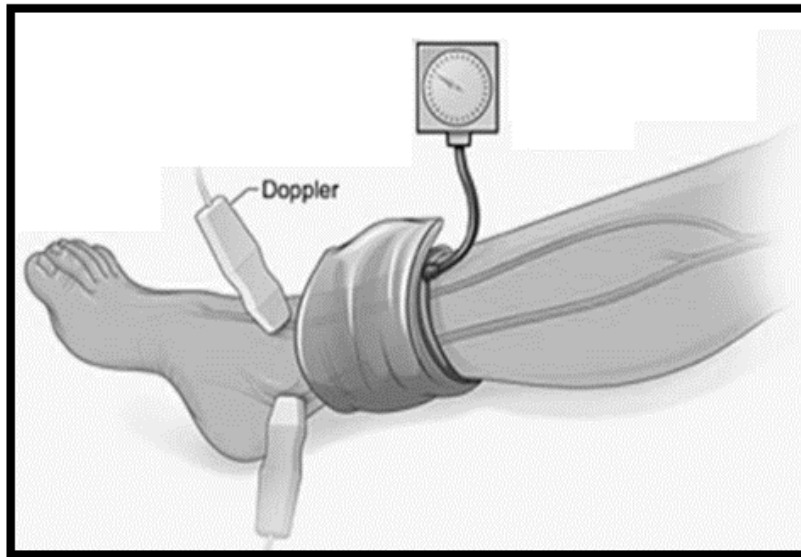
As avaliações finais (pós intervenção) seguirão a mesma distribuição semanal das avaliações iniciais.

A pressão arterial será aferida com esfigmomanômetro aneroide com precisão de 1,0 mm/Hg e estetoscópio, ambos da marca BD devidamente calibrados. A massa corporal e a estatura serão mensuradas com balança antropométrica eletrônica digital marca Filizola com resolução de 0,1kg, devidamente calibrada, e escala de resolução de 0,1 centímetros. A partir das variáveis massa corporal e estatura será calculado o IMC, utilizando critérios de classificação segundo a WHO (1995). A FC será mensurada com monitor cardíaco da marca Polar, modelo FT1.

Para calcular o ITB, a medida da pressão sistólica no membro superior será realizada de forma usual, ou seja, com esfigmomanômetro. A medida será realizada no braço que não estiver com a fístula da diálise. A pressão sistólica nos tornozelos será aferida utilizando o doppler vascular com transdutor de 5 a 8 MHz com aplicação de gel sobre a região analisada e o mesmo modelo de esfigmomanômetro usado no membro superior (AZIZI et al., 2015). O manguito será colocado cerca de três centímetros acima do maléolo (figura 2). A seguinte fórmula será aplicada para calcular o ITB:

$$\text{ITB} = \frac{\text{Maior pressão do tornozelo (tibial posterior)}}{\text{Maior pressão do braço}}$$

Figura 2 – Medida de pressão arterial sistólica nos tornozelos.



A espessura muscular do quadríceps femoral será medida por ultrassom MicroMaxx (Sonosite®), de acordo com protocolo proposto por Tillquist et al. (2014) e Paris et al. (2016): com o paciente em decúbito dorsal, os joelhos estendidos e pernas relaxadas, dois pontos de referência na superfície anterior de cada quadríceps serão identificados e marcados com uma caneta indelével: o ponto médio entre a espinha ilíaca anterior superior e o polo superior da patela e a borda do terço inferior e dois terços superiores entre a espinha ilíaca anterior superior e o polo superior da patela. Um gel de transmissão solúvel em água será aplicado ao transdutor, mantido perpendicular à pele. Os tecidos subjacentes serão avaliados sem aplicação de compressão e a imagem da tela será congelada. A espessura muscular será quantificada através da imagem na tela e tomada como a distância entre a margem superior do osso femoral e o limite inferior da fáscia profunda do reto femoral, incorporando ambos os retos femorais e o músculo vasto medial.

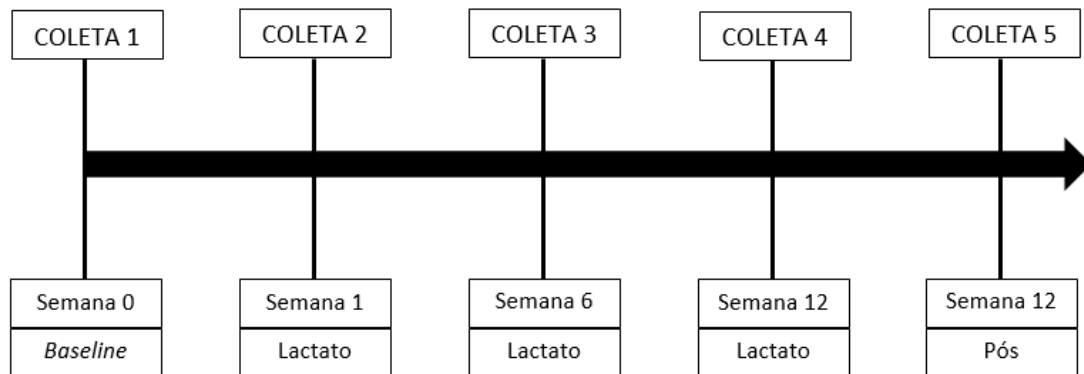
O percentual de gordura será estimada através de análise de composição corporal por bioimpedância multifrequencial (Quadscan4000, Bodystat®), de acordo com recomendações e protocolo previamente publicado por Kyle et al. (2004): em posição corporal supino, com braços afastados cerca de 30° do tronco e pernas afastadas cerca de 45°. Os eletrodos serão colocados respeitando distância de pelo menos 5 cm sobre a pele previamente limpa com

auxílio de álcool. A avaliação será realizada 20 a 30 minutos após a sessão de HD (KYLE et al., 2004). O percentual de gordura corporal será estimado através da equação gerada pelo próprio instrumento.

Para a mensuração da composição corporal por bioimpedância e da espessura muscular do quadríceps femoral, os pacientes serão orientados a não realizarem exercício oito horas antes e não consumir álcool, chocolate, café, chás e bebidas energéticas nas 12 horas que antecederem o exame, não passar nenhuma espécie de loção no corpo; também serão orientados a comparecer em jejum de quatro horas de alimentos e de bebidas e informar caso houvessem apresentado pico febril (SOARES et al., 2013; KYLE et al., 2004). A avaliação será realizada entre 20-30min após a sessão de HD, conforme recomendado por Soares et al. (2013) e Kyle et al. (2004). Composição corporal e espessura muscular do quadríceps serão mensuradas no *baseline* e ao final da intervenção – 20-30 minutos após a sessão de HD seguinte a última sessão de exercício.

Para mensurar as variáveis bioquímicas, 10 mL de sangue serão coletados por um enfermeiro treinado através da fístula intravenosa utilizada na HD e distribuídos em tubos *vacutainers*, sendo 5 mL no tubo com ativador de coágulo e outros 5 mL no tubo com anticoagulante (EDTA). O plasma e o soro serão separados e armazenados. Os eritrócitos serão isolados, lavados com solução fisiológica, diluídos em água e armazenados em ultrafreezer (-80°C). As coletas sanguíneas serão realizadas no *baseline* e repetidas após a terceira sessão de treinamento (*baseline* da concentração de lactato sanguíneo pós treino) e após o término da última sessão de treinamento de cada mesociclo de treinamento, ou seja, ao final das semanas seis e doze. A última coleta sanguínea será realizada 48 horas após a última sessão de exercício, para evitar que o efeito agudo do exercício influencie nos marcadores inflamatórios e de *stress* oxidativo (figura 3).

Figura 3 – Cronograma de coletas sanguíneas.



O Teste de caminhada de 6 minutos será em uma pista plana de 30 metros (corredor do próprio hospital), demarcada por fitas brancas a cada três metros. Antes de iniciar os testes, os pacientes permanecerão sentados por 10 minutos para a estabilização dos seus sinais vitais. O paciente será orientado a caminhar durante 6 minutos, de um extremo ao outro da pista, com a maior velocidade possível. A cada 2 minutos de teste, os pacientes serão incentivados por frases padronizadas. O teste será realizado antes da sessão de hemodiálise (AMERICAN THORACIC SOCYET, 2002).

O teste de força estática de membros inferiores será realizado com dinamômetro da marca Crown®. Inicialmente, os pacientes serão orientados a colocarem-se em pé sobre a base do aparelho, joelhos fletidos formando um ângulo de aproximadamente 120º, coluna ereta, braços ao longo do corpo, com os cotovelos estendidos (figura 4). Após zerar o instrumento, o paciente deverá realizar a força máxima possível de extensão dos joelhos, evitando realizar qualquer movimento com a coluna ou braços e deslocamento do corpo para trás. Serão realizadas duas medidas com intervalo de 1 minuto entre elas. Será utilizado a média dessas duas medidas como resultado (HEYWARD, 2004).

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

- 1- Grupo com RFS (GRFS): exercício com RFS;
- 2- Grupo exercício (GE): exercício sem RFS;

3- GC: grupo controle.

Figura 4 – Teste de força estática de pernas por dinamometria.



A intervenção irá se desenvolver durante doze semanas, com a realização dos treinamentos em três sessões semanais (HYLDEN et al., 2015; SEGAL et al., 2015), sempre com um dia de intervalo entre elas.

Todas as sessões de exercício físico serão monitoradas por professores e estudantes de educação física membros do Laboratório de Bioquímica e Fisiologia do Exercício da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas (LABFex/ESEF/UFPEL), devidamente treinados para garantir a execução perfeita dos exercícios e a colocação adequada do acessório de RFS e do monitor cardíaco.

3.7. Descrição da intervenção

Os grupos de exercício físico – GRFS e GE – serão submetidos a um protocolo de exercícios composto 20 minutos de pedalada na bicicleta ergométrica (YASUDA et al., 2015; LOENNEKE et al., 2015; ABE et al., 2010; DUNGEY et al., 2015; LIAO et al., 2016), com a seguinte progressão:

Mesociclo 1 – Semanas 1 - 6: os participantes pedalarão a uma FC entre 60 e 63% da FC máxima, correspondente a 10 – 11 na escala de PSE de 6 a 20 (BORG, 1982) (Figura 5);

Mesociclo 2 – Semanas 5 - 8: os participantes pedalarão a uma FC entre 64% e 76% da FC máxima, correspondente a 12 – 13 na escala de PSE de 6 a

20 (BORG, 1982) (Figura 5). A figura 6 resume a progressão do protocolo de treinamento.

Figura 5 – Escala de percepção subjetiva de esforço (adaptada de BORG, 1982).

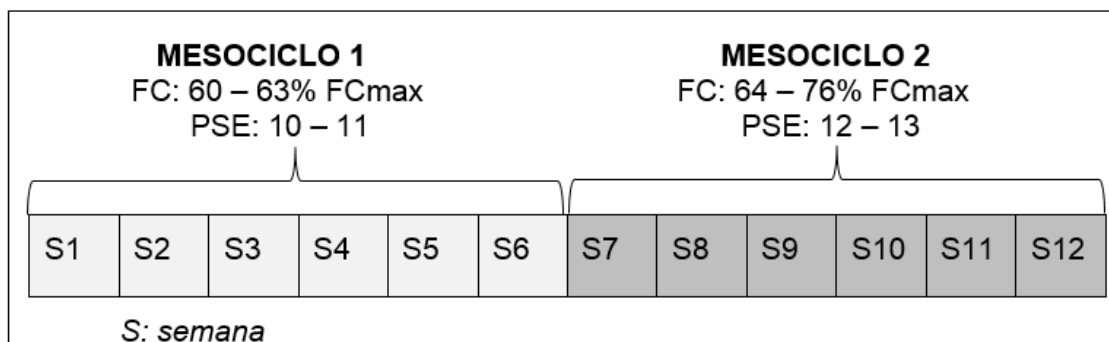
6	
7	Muito fácil
8	
9	Fácil
10	
11	Relativamente fácil
12	
13	Ligeiramente cansativo
14	
15	Cansativo
16	
17	Muito cansativo
18	
19	Exaustivo
20	

A sessão de exercício seguirá a seguinte ordem: 1) colocação do monitor cardíaco; 2) com o paciente em pé, colocação do acessório de RFS; 3) com o paciente sentado na cadeira de HD, inflação da banda pressurizável para RFS; 4) posicionamento da bicicleta ergométrica a frente do paciente; e 5) pedalada.

A FC durante o exercício será acompanhada através de monitor cardíaco da marca Polar, por estudante de educação física devidamente treinado. A FC máxima será determinada a partir da seguinte fórmula (NES et al., 2013):

$$FC_{\max} = 211 - (0,64 \times \text{idade})$$

Figura 6 – Protocolo de treinamento.



Pacientes que utilizarem medicação que influencie na FC, como betabloqueadores, terão suas FC corrigidas com base na tabela 3 (GODOY, 1997). O monitor cardíaco para controle da FC de treinamento será colocado pelo professor de educação física.

A bicicleta adaptada será colocada à frente da cadeira do paciente e será posicionada à uma distância que possibilite a formação de um ângulo relativo do joelho (ângulo interno formado entre a coxa e a perna) entre 150° a 155°, de forma a permitir a perfeita execução biomecânica da pedalada (BURKE et al., 2003).

Tabela 3 – Redução percentual da frequência cardíaca na presença de betabloqueador (GODOY, 1997).

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

O GRFS realizará o exercício com RFS, enquanto que o GC realizará sem RFS. Para RFS, a banda inflável com 6 cm de largura será colocada na raiz dos membros inferiores e inflada de acordo com a circunferência da coxa dos pacientes, como sugere Loenneke e colaboradores (2015) e apresentado neste projeto na Tabela 2 (figura 7). A banda será colocada por um professor de educação física devidamente treinado com o paciente em pé, mas será inflada com o paciente sentado, já posicionado em frente à bicicleta. O paciente manterá a RFS durante todo o tempo de exercício.

Figura 7 – Restrição do fluxo sanguíneo.



O exercício será interrompido caso o paciente apresente algum desconforto ou queira parar.

3.8. Variáveis do estudo

As variáveis dependentes do estudo serão referentes à indicadores de saúde (ITB, força, capacidade funcional, qualidade de vida), sistema imune (IL-6, IL-10 e PCR), *stress* oxidativo (catalase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase) e espessura muscular do quadríceps femoral; a variável independente será a RFS e serão consideradas as variáveis ingestão de álcool, dieta, idade, IMC e uso de remédios contínuos como possíveis confundidores (tabela 4).

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

Variáveis	Definição	Escala	Operacionalização
<i>Dependentes</i>			
Interleucina-6	Numérica	pg/ml	---
Interleucina-1 β	Numérica	pg/ml	---
Fator de Necrose Tumoral	Numérica	pg/ml	---
Espessura muscular do quadríceps femoral	Numérica		---
Atividade da Catalase	Numérica	U/mg	---
Atividade da Superoxido dismutase	Numérica	U/mg	---
Atividade da Glutathione peroxidase	Numérica	U/mg	---
Índice tornozelo-braço	Numérica		---
Capacidade funcional	Numérica		---
Força	Numérica		---
Qualidade de vida	Numérica		---
<i>Independentes</i>			
Intervenção com exercício aeróbico de baixa intensidade associado a restrição parcial do fluxo sanguíneo	Dicotômica	0 ou 1	0 – sem RFS 1 – com RFS
<i>Independentes (possíveis variáveis de confusão)</i>			
Ingestão de álcool	Dicotômica	0 ou 1	0 – não bebe 1 – bebe
Alimentação	Numérica	Kcal	---
Valor energético	Numérica	g	---
Proteínas	Numérica	g	---
Lipídios	Numérica	g	---
Carboidratos	Numérica	g	---
Fibras	Numérica	mg	---
Ferro	Numérica	mg	---
Vitamina C	Numérica	mg	---
Vitamina D	Numérica	mg	---
Vitamina E	Numérica	mg	---
Ácidos graxos saturados	Numérica	mg	---

Ômega 3	Numérica	mg	---
Ômega 6	Numérica	mg	---
Cobre	Numérica	mg	---
Magnésio	Numérica	mg	---
Manganês	Numérica	mg	---
Zinco	Numérica	mg	---
Selênio	Numérica	mg	---
Arginina	Numérica	mg	
Idade	Numérica	Anos	---
		completos	
IMC	Numérica	Kg/m ²	---
Massa corporal	Numérica	Kg	---
Estatura	Numérica	Cm	---
Percentual de gordura	Numérica	%	---
Remédios de uso contínuo	Categórica nominal	-	----

3.9. Materiais e instrumentos

3.9.1. Materiais:

- *Inflator Hokanson DS400*: acessório contendo *airbag* ligado a um sistema de controle de pressão para permitir o monitoramento da pressão RFS.
- *Cuff Hokanson SC5*: cinto contendo *airbag* inflável utilizado para realização da RFS.
- *Lactímetro de mesa da marca Yellow Springs 2300*: equipamento utilizado para medir a concentração de lactato.
- *Espectrofotômetro da marca Spectra Max 190*: equipamento capaz de medir e comparar a quantidade de luz (radiação eletromagnética) absorvida, transmitida ou refletida por uma determinada amostra, seja ela solução, sólido transparente ou sólido opaco, utilizado para análise dos marcadores inflamatórios;
- *Kit Starter Lactato/glicose 2300 da marca Ysi*: kit utilizado para mensurar a concentração sérica de lactato;

- *Kit comercial da marca Pensabio*: kit utilizado para a mensuração dos marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-10) através da técnica ELISA;
- *Kit comercial da marca Wama*: kit utilizado para mensuração do marcador inflamatório PCR através da técnica de ELISA;
- *Aparelho de ultrassom da marca SonoSite, modelo MicroMAXX*: equipamento 2D com resolução de alta frequência (13-6 MHz) para medida da espessura muscular do quadríceps femoral.
- *Analizador de composição corporal bioimpedância Quadscan 4000 da marca Bodystat*: equipamento de bioimpedância elétrica tetrapolar horizontal com software para estimativa de percentual de gordura.
- *Esfigmomanômetro de aneroide e estetoscópio da marca BD*: aparelho com precisão de 1,0 mm/Hg, será utilizado para medir a pressão arterial dos participantes;
- *Balança eletrônica digital da marca Filizola*: com resolução de 0,1kg, será utilizada para mensurar a massa corporal dos participantes;
- *Estadiômetro da marca Filizola*: com escala de resolução de 0,1 cm, será utilizado para medir a estatura dos participantes.
- *Bicicleta ergométrica horizontal da marca O'neal*: com mostrador de velocidade, tempo, distância e intensidade em watts. Possui controle de tensão elétrico, com *flywheel* magnético de 6.0 kg e transmissão por correia (pedalada para frente e para atrás). A bicicleta será adaptada para que os pacientes realizem o exercício nas cadeiras de HD (figura 8).
- *Dinamômetro da marca Crown*: dinamômetro toracolombar portátil com medidor analógico e capacidade de 20 kgf.

Figura 8 – Bicicleta ergométrica adaptada.



3.9.2. Instrumentos:

O questionário consistirá de perguntas relacionadas as variáveis idade, sexo, nível socioeconômico, escolaridade, variáveis nutricionais, consumo de bebidas alcoólicas e de remédios de uso contínuo, qualidade de vida e recordatório alimentar de 24 horas.

O consumo de bebidas alcoólicas será coletado através das perguntas: 1) Alguma vez na vida você já ingeriu bebida alcoólica?; 2) Você ingere bebida alcoólica atualmente?; 3) Se você não bebe atualmente, há quanto tempo parou de beber?; Se bebe atualmente, bebe diariamente uma dose, mais de uma dose ou esporadicamente?; 4) Nos últimos 30 dias, qual o máximo de doses que você bebeu em uma mesma ocasião? (DE FREITAS, 2015).

Os remédios de uso contínuo serão coletados por uma questão aberta na qual será perguntado se a pessoa utiliza remédio de uso contínuo e, caso positivo, qual o nome do medicamento e a dosagem ingerida.

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

3.10. Capacitação dos entrevistadores e monitores

Três equipes serão formadas: a primeira, formada por dois estudantes de educação física, será responsável pela administração do questionário; a segunda, formada por três professores de educação física, um fisioterapeuta e dois alunos de educação física, será responsável pela realização dos testes físicos e aplicação da intervenção; e a terceira, formada por um enfermeiro e um estudante de educação física, realizará o manuseio sanguíneo. A intervenção será devidamente monitorada por médico e enfermeiro do departamento de nefrologia do hospital do Hospital Universitário São Francisco de Paula. A capacitação dos entrevistadores e monitores terá duração de 12 horas ao total e será realizada em três momentos distintos:

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

3.11. Processamento e Análise dos Dados

Os questionários serão codificados e, posteriormente, haverá dupla digitação dos mesmos por digitadores diferentes no programa EPIDATA 3.1. No mesmo programa se realizará análise para verificação de inconsistências e

correção dos erros encontrados. Para a análise estatística utilizar-se-á o programa Stata 14.0. O nível de significância de 5% bicaudal será utilizado em toda a análise. O teste análise de variância (ANOVA) de dois fatores mista, com um fator grupo e medidas repetidas no fator tempo será utilizado na comparação dos protocolos de treinamento quando as variáveis apresentarem comportamento paramétrico e será utilizado *post-hoc* de Bonferroni. Caso as variáveis apresentem comportamento não paramétrico, utilizar-se-á o teste Kruskal-Wallis e *post-hoc* de Dunn.

3.12. Controle de Qualidade

Para o controle de qualidade em relação às entrevistas, o pesquisador responsável reaplicará algumas questões chaves (previamente definidas) a 10% dos entrevistados. As respostas serão validadas para detectar possíveis problemas no desempenho do entrevistador. Caso haja problema, todas as entrevistas serão repetidas. Além disso, as amostras sanguíneas serão analisadas em triplicata; e serão realizadas reuniões semanais de acompanhamento com as pessoas da equipe que irão supervisionar o treinamento físico; e os dados serão digitados em duplicata no software EpiData 3.1.

3.13. Aspectos Éticos

O protocolo do presente estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas. O consentimento deste comitê deverá preceder o início da coleta de dados.

Os princípios éticos também serão assegurados aos participantes através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, da garantia do direito de não participação no estudo e do sigilo sobre os dados coletados e informações obtidas.

Por se tratar de um ECR, o projeto será registrado ao *Clinical Trials* (<http://clinicaltrials.gov/>) e ao site específico para registro de ensaios clínicos do Ministério da Saúde do Brasil (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>).

3.13. Divulgação dos Resultados

A divulgação dos resultados será realizada da seguinte forma:

- Artigos para publicação em periódicos científicos;
- Dissertação de conclusão de curso de mestrado em Educação Física;
- Sumário dos principais resultados do estudo, a ser divulgado na imprensa local; e
- Relatório dos principais achados ao hospital e pacientes e familiares envolvidos no estudo.

4. Orçamento

Produto	Valor (R\$)
1. <i>Cuffs</i> Hokanson	476,00
2. <i>Inflator</i> Hokanson	1.050,00
3. Kit ELISA Interleucina 6	4.270,42
4. Kit ELISA Interleucina 10	4.270,42
5. Kit ELISA Proteína C-Reativa	98,00
6. Kit análise <i>stress</i> oxidativo	650,00
Total	10.814,84

5. Cronograma

[illegible]

Referências

ABE, T., et al. Effects of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in older adults. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v.33, n.1, p.34-40, Jan-Mar. 2010.

ABE, T., et al. Eight days KAATSU-resistance training improved sprint but not jump performance in collegiate male track and field athletes. **International Journal of Kaatsu Training Research**, v.1, p.19–23, Jan. 2005.

ABE, T.; et al. Effects of low-intensity cycle training with restricted leg blood flow on thigh muscle volume and VO₂max in young men. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.9, n.3, p.452-8, Sep. 2010.

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

ADAMOPOULOS, S. et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**, v.22, n.9, p.791-7, May. 2001.

AFSAR, B.; et al. Does metabolic syndrome have an impact on the quality of Life and mood of hemodialysis patients? **Journal of Renal Nutrition**, v.19, n.5, p.365-71, 2009.

AFSHAR, L.; 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.

AFSHAR, R.; et al. Effects of intradialytic aerobic training on sleep quality in hemodialysis patients. **Iranian journal of kidney diseases**, v.5, n.5, p.119-23, mar. 2011.

AKBARPOUR, M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. **Biology of SportS**, v.30, n.1, p.21-7, Mar. 2013.

AMARAL, L.S.B.; et al. Beneficial effects of previous exercise training on renal changes in streptozotocin-induced diabetic female rats. **Experimental Biology and Medicine**, v.241, n.4, p.437–45, feb. 2016.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE - ACSM. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v. 41, n.3, p.687-708, Mar. 2009.

ARAÚJO, J.P.; et al. The acute effect of resistance exercise with blood flow restriction with hemodynamic variables on hypertensive subjects. **Journal of Human Kinetics**, v.43, p.79-85, Nov. 2014.

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

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE. Australia's health 2014. Australia's health series no. 14. Cat. no. AUS 178. Canberra: AIHW, 2014.

AZIZI, M.A. Índice tornozelo-braço nos pacientes submetidos à programa de exercício supervisionado. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.21, n.2, p.108-11, mar./abr. 2015.

BARCELLOS, F.C.; SANTOS, I.S.; UMPIERRE, D.; BOHLKE, M.; HALLAL, P.C. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. **Clinical Kidney Journal**, v.8, n.6, p.753-65, 2015.

BARRETO, D.V., et al., Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease, **Kidney International**, v.77, n.6, p.550–6, 2010.

BERMUDEZ, E.A.; et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, Creactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women,

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v.22, n.10, p.1668–73, 2002.

BETTERIDGE, D.J. What is oxidative stress? **Metabolism, Clinical and Experimental**, v.49, n.2(s.1), p.3-8, Feb, 2000.

BORG, G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.14, n.5, p.377-381, 1982.

BRAGA, S.M., et al. Fatores associados com a qualidade de vida relacionada à saúde de idosos em hemodiálise. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.6, p. 1127-36, dez. 2011.

BRANDNER, C.R.; KIDGELL, D. J.; WARMINGTON, S. A. Unilateral bicep curl hemodynamics: Low-pressure continuous vs high-pressure intermittent blood flow restriction. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.25, n.6, p.770-7, Dec. 2014.

BRITO, T.N.; OLIVEIRA, A.R.; SILVA, A.K. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.48, n.2, mar/abr. 2016.

BRUROK, B., et al. Effect of leg vascular occlusion on arm cycling peak oxygen uptake in spinal cord-injured individuals. **Spinal Cord**, v.50, n.4, p.298-302, Apr. 2012.

BRUUNSGAARD, H. et al. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.52, n.2, p.237-41, Feb. 2004.

BURGOMASTER, K.A., et al. Resistance training with vascular occlusion: metabolic adaptations in human muscle. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.35, n.7, p.1203-8, Jun. 2003.

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

CAYOT, T.E. Effects of blood flow restriction duration on muscle activation and microvascular oxygenation during low-volume isometric exercise. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.36, n.4, p.298-305, Jul. 2016.

CHEEMA, B.S., et al. Effect of resistance training during hemodialysis on circulating cytokines: a randomized controlled trial. **European Journal of Applied Physiology**, v.111, n.7, p.1437-45, Jul. 2011.

CHEUNG, W.W. PAIK, K.H.; MAK, R.H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v.25, n.4, p.711–24, 2010.

CHURCH, T.S.; et al. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men, **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.22, n.11, p.1869–76, 2002.

COLBERT, L.H.; et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study, **Journal of the American Geriatrics Society**, v.52, n.7, p.1098–104, 2004.

CONRAADS, V.M.; et al. Combined endurance/ resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **European Heart Journal**, v.23, n.23, p.1854-60, Dec. 2002.

CORVINO, M.F.M.; et al. Four weeks of blood flow restricted training increases time to exhaustion at severe intensity cycling exercise. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desenvolvimento Humano**, v.16, n.5, p.570-8, 2014.

COUSER, W.G.; et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. **Kidney International**, v.80, n.12, p.1258-70, Dec. 2011.

CRUZ, M.C.; et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. **Clinics**, v.66, n.6, 2011.

CURFS, J.H.; MEIS, J.F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clinical Microbiology Reviews**, v.10, n.4, p:742-780, Oct., 1997.

CUSUMANO, A.M.; ROSA-DIEZ, G.J.; GONZALEZ-BEDAT, M.C. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. **World Journal of Nephrology**, v.6, n.5, p.389-97, Sep. 2016.

DE FRANCISCO, A.L.; et al. Prevalencia de insuficiência renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. **Nefrologia**, v.27, n.3, p.300-12, 2007.

DE FREITAS, M.P.S. **Efeito dose-resposta de diferentes volumes de treinamento concorrente em parâmetros do estresse oxidativo e inflamatórios em mulheres pós-menopausadas: um Ensaio Clínico Randomizado**. 2015. 162 f. Dissertação (Mestrado em Atividade Física e Saúde) – Faculdade de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

DONGES, C.E.; DUFFIELD, R.; DRINKWATER, E.J. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.42, n.2, p.304–13, Feb. 2010.

DORNELES, G.P., et al. Acute response of peripheral CCR5 chemoreceptor and NK cells in individuals submitted to a single session of low-intensity strength exercise with blood flow restriction. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.36, n.4, p.311-7, Jan. 2015.

DOSSUS, L., et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. **Endocrine-Related Cancer**, v.17, n.4, p. 1007-19, Oct. 2010.

DOUNOUI, E., et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v.48, n.5, p.752-60, Nov. 2016.

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

DUNGEY et al. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. **International Journal of Endocrinology**, v.2013, May. 2013.

DUNGEY, M. The impact of exercising during aemodialysis on blood pressure, markers of cardiac injury and systemic inflammation – preliminary results of a pilot study. **Kidney & blood pressure research**, v.40, n.6, p.593-604, nov. 2015.

ELOSUA, R. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study, **Journals of Gerontology. A. Biological Sciences and Medical Sciences**, v.60, n.6, p.760– 7, 2005.

ENGELGAU, M.M.; et al. **Regional aging and disease burden. In: Capitalizing on the demographic transition: tackling noncommunicable diseases in South Asia.** Washington, DC: World Bank, 15–40, 2011.

FAHS, C.A. et al. Vascular adaptations to low-load resistance training with and without blood flow restriction. **European Journal of Applied Physiology**, v.114, n.4, p.715-24, Apr. 2014.

FAHS, C.A., et al. Methodological considerations for blood flow restricted resistance exercise. **Journal of Trainology**, v.1, p.14–22, 2012.

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

FINKELSTEIN, J.; JOSHI, A.; HISE, M.K. Association of physical activity and renal function in subjects with and without metabolic syndrome: a review of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **American Journal of Kidney Diseases**, v.48, n.3, p.372-82, Sep. 2006.

FRY, C.S., et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. **Journal of Applied Physiology**, v.108, n.5, p.1199-209, May. 2010.

FUJITA, S., et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. **Journal of Applied Physiology**, v.103, n.3, p.903-10, Sep. 2007.

FUKUDA, T.Y., et al. Short-term effects of hip abductors and lateral rotators strengthening in females with patellofemoral pain syndrome: a randomized controlled clinical trial. **The Journal of orthopaedic and sports physical therapy**, v.40, n.11, p.736-42, Nov. 2010.

GAMBARO, G.; et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPLE study and comparison with NHANES. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.5, n.11, p.1946-53, Nov. 2010.

GARBER, C.E., et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v.43, n.7, p.1334-59, 2011.

GLEESON, M. Invited review. Immune function in sport and exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.103, n.2, p.693-9, Aug. 2007.

GODOY, M. I consenso nacional de reabilitação cardiovascular (fase crônica). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v.69, n.4, out. 1997.

GRANATA, S., et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. **BMC Genomics**. V.21, n.10, 2009.

GRASSELLI, C.S.M.; et al. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos à hemodiálise. **Revista Brasileira de Clínica Médica de São Paulo**, v.10, n.6, p.503-7, nov.-dez. 2012.

HALLAN, S.; et al. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? **American Journal of Kidney Diseases**, v.47, n.3, p.396-405, mar. 2006.

HAMER, M. The relative influence of fitness and fatness on inflammatory factors. **Preventive Medicine**, v.44, n.1, p.3–11, jan. 2007.

HEFFERNAN, K.S., et al. External mechanical compression reduces regional arterial stiffness. **European Journal of Applied Physiology**, v.101, n.6, p.735-41, dec. 2007.

HEYWARD, V.H. **Avaliação física e prescrição de exercícios, técnicas avançadas**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. 546 p.

HUNG, J.; et al. C-reactive protein and interleukin-18 levels in relation to coronary heart disease: prospective cohort study from Busselton Western Australia. **Heart, Lung and Circulation**, v.17, n.2, p.90-5, apr. 2008.

HYLDEN, C., et al. Blood flow restriction rehabilitation for extremity weakness: a case series. **Special Operations Medical Journal**, v.15, n.1, p.50-6, 2015.

IIDA, H.; et al. Effects of walking with blood flow restriction on limb venous compliance in elderly subjects. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.31, n.6, p.472-476, nov. 2011.

INAGAKI, Y., et al. Increase in serum growth hormone induced by electrical stimulate on of muscle combined with blood flow restriction. **European Journal of Applied Physiology**, v.111, n.11, p.2715-21, nov. 2011.

IVERSEN, E.; RØSTAD, V.; LARMO, A. Intermittent blood flow restriction does not reduce atrophy following anterior cruciate ligament reconstruction. **Journal of Sport and Health Science**, v.5, n.1, p.115-8, mar. 2016.

JHA et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v.382, p. 260-72, jul. 2013.

JIA, F.; KAMPER, S.J. Effects of regular physical exercise training in adults with chronic kidney disease. **British Journal of Sports Medicine**, v.0, n.0, aug. 2015.

JOHANSEN, K.L.; PAINTER, P. Exercise in individuals with CKD, **The American Journal of Kidney Diseases**, v.59, n.1, p.126–34, 2012.

JONSDOTTIR, I.H.; HOFFMANN, P.; THORÈN, P. Physical exercise, endogenous opioids and immune function. **Acta Physiologica Scandinavica**, n.640, p.47-50, 1997.

KACIN, A.; STRAZAR, K. Frequent low-load ischemic resistance exercise to failure enhances muscle oxygen delivery and endurance capacity. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.21, n.6, p.231-41, dec. 2011.

KAFESHANI, M. Diet and immune system. **Immunopathologia Persa**, v.1, n.1, jan. 2015.

KANJI, Z.; et al. Genetic variation in APOL1 associates with younger age at hemodialysis initiation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.22, n.11, p.2091–97, nov. 2011.

KAO, W.H.; et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. **Nature Genetics**, v.40, n.10, p.1185–92, oct. 2008.

KARABULUT et al. Effects of high-intensity resistance training and low-intensity resistance training with vascular restriction on bone markers in older men. **European Journal of Applied Physiology**, v.108, n.11, p.1659-67, aug. 2011.

KARABULUT et al. Inflammation marker, damage marker and anabolic hormone responses to resistance training with vascular restriction in older males. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.33, n.5, p.393-9, sep. 2013.

KARABULUT et al. The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. **European Journal of Applied Physiology**, v.108, n.1, p.147-55, jan. 2010.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review, **Journal of the American College of Cardiology**, v.45, n.10, p.1563–9, 2005.

KYLE, U.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition*, v. 23, n.6, p.1430–53, dec. 2004.

KOBA, S. Physical activity and chronic kidney disease. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v.23, n.4, p.396-6, 2016.

KOUBAA, A.; et al. The Effect of a 12-Week Moderate Intensity Interval Training Program on the Antioxidant Defense Capability and Lipid Profile in Men Smoking Cigarettes or Hookah: A Cohort Study. **The Scientific World Journal**, v.10, n.6, jun. 2015.

LAURENTINO, G., et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.44, n.3, p.406-412, mar. 2011.

LEVEY, A.S.; CORESH, J. Chronic kidney disease, **The Lancet**, v.14, n.379, p.165-80, jan. 2012.

LEVEY, A.S.; et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of Internal Medicine**, v.130, n.6, p.461-70, mar. 1999.

LEVIN, A.; et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. **Canadian Medical Association Journal**, v.179, n.11, p.1154-62, nov 2008.

LIAO, M., et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. **Medicine**, v.94, n.27, jul. 2016.

LIBARDI, C.A. et al. Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. **International Journal of Sports Medicine**, v.36, n.5, p.395-9, may. 2015.

LOCATELLI, F.; et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.18, n.7, p.1272-80, jul. 2003.

LOENNEKE, J.P., et al. Blood flow restriction pressure recommendations: a tale of two cuffs. **Frontiers in Physiology**, v.4, n.249, sep. 2013.

LOENNEKE, J.P., et al. Blood flow restriction pressure recommendations: the hormesis hypothesis. **Medical Hypotheses Journal**, v.82, n.5, p.623-6, may. 2014.

LOENNEKE, J.P., et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. **Muscle & Nerve**. v.51, n.5, p.713-1, may. 2015.

LOENNEKE, J.P., et al. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. **European Journal of Applied Physiology**, v.112, n.5, p.1849–1859, may. 2012.

LOENNEKE, J.P., et al. Potential safety issues with blood flow restriction training. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.21, n.4, p.510-8, aug. 2011.

LOENNEKE, J.P., et al. The perceptual responses to occluded exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v.32, n.3, p.181-4, mar. 2011 b.

LOENNEKE, J.P.; THIEBAUD, R.S.; ABE, T. Does blood flow restriction result in skeletal muscle damage? A critical review of available evidence. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v.24, n.6, p.415-22, 2014.

LOPES, J.M., et al. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes renais crônicos em diálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.27, n.3, p.230-6, 2014.

LOWERY, R.P.; et al. Practical blood flow restriction training increases muscle hypertrophy during a periodized resistance training programme. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.34, n.4, p.317-321, jul. 2014.

LUEBBERS, P.E., et al. The effects of a 7-week practical blood flow restriction program on well-trained collegiate athletes. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.28, n.8, p.2270-2280, aug. 2014.

MACKINNON, L.T. Chronic exercise training effects on immune function. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.32, s.7, p.369-76, jul. 2000.

MAIOR, L.S. Influence of blood flow restriction during low-intensity resistance exercise on the post-exercise hypotensive response. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.29, n.10, p.2894-9, oct. 2015.

MANINI, T.M., et al. Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. **Growth Hormone & IGF Research Journal**, v.22, n.5, p.167-72, oct. 2012.

MANINI, T.M., et al. Myogenic and proteolytic mRNA expression following blood flow restricted exercise. **Acta Physiologica**, v.201, n.2, p.255-63, feb. 2011.

MARTINS, M.R.I.; CESARINO, C.B. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v.13, n.5, p.670-6, 2005.

MCARDLE, W.D., et al. **Fisiologia do Exercício: nutrição, energia e desempenho humano**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1061 p.

MCGOWAN, C.L., et al. Isometric handgrip training does not improve flow-mediated dilation in subjects with normal blood pressure. **Clinical Science**, v.112, n.7, p.403-409, jun. 2007.

MENDONÇA, G.V. Effects of walking with blood flow restriction on excess post-exercise oxygen consumption. **International Journal of Sports Medicine**, Feb. 2015.

MODARESI, A.; NAFAR, M.; SAHRAEI, Z. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.9, n.3, may. 2015.

MORENA, M.; et al. Overproduction of reactive oxygen species in end stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. **Hemodialysis International**, v.9, n.35, p.37-46, 2005.

NAKAJIMA T., et al. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey. **International Journal KAATSU Training Research**, v.2, p.5-13, 2006.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **About chronic kidney disease**. Disponível em: <<https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd>>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v.39, n.2, s.1, s.1-266, feb. 2002.

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

NETO, G.R., et al. Effects of high-intensity blood flow restriction exercise on muscle fatigue. **Journal of Human Kinetics**, v.8. n.41, p. 163-72, jul. 2014.

NETO, G.R.; et al. Effects of resistance training with blood flow restriction on haemodynamics: a systematic review. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, apr. 2016.

NICKLAS, B.J., et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.56, n.11, p.2045–52, nov. 2008.

NIEMAN, D.; et al. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. **Brain behavior and immunity**, v.19, n.5, p.398-403, sep. 2005.

OBERG, B.P., et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Kidney International**, v.65, n.3, p.1009-16, mar. 2004.

OLIVEIRA, C.M.B., et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.61, n.2, p.255-265, 2011.

ORTEGA, O.; et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.17, n.6, p.1105–9, 2002.

OTHA, S., et al. Low-load resistance muscular training with moderate restriction of blood flow after anterior cruciate ligament reconstruction. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v.74, n.1, p.62-8, feb. 2003.

OZAKI, H., et al. Increases in thigh muscle volume and strength by walk training with leg blood flow reduction in older participants. **Journal of Gerontology: Biological Sciences**, v.66A, n.3, p.257-63, mar. 2011.

OUZOUNI, S.; et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. **Clinical rehabilitation**, v.23, n.1, p.53-63, jan. 2009.

PARIS, M., et al. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study): A Prospective Multicenter Study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, mar. 2016.

PARK, S.Y., et al. Low Intensity Resistance Exercise Training with Blood Flow Restriction: Insight into Cardiovascular Function, and Skeletal Muscle Hypertrophy in Humans. **The Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, v.19, n.3, p.191-6, may. 2015.

PATTERSON, S. D., et al., Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. **European Journal of Applied Physiology**, v.113, n.3, p.713-719, mar. 2013.

PATTERSON, S. D.; FERGUSON, R. A. Increase in calf post-occlusive blood flow and strength following short-term resistance exercise training with blood flow

restriction in young women. **European Journal of Applied Physiology**, v.108, n.5, p.1025-33, mar. 2010.

PHILLIPS, M.D., et al. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.44, n.11, p.2099-110, nov. 2012.

PINGITORE, A.; et al. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidante dietary strategies in sports. **Nutrition**, v.31, n.7-8, p.916–22, jul-aug. 2015.

PLAISANCE, E.P.; GRANDJEAN, P.W. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. **Sports Medicine**, v.36, n.5, p.443-58, 2006.

POPE, Z.K., et al. Exercise and blood flow restriction. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.27, n.10, p.2914-26, oct. 2013.

PORTAL BRASIL. **Doença renal crônica atinge 10% da população mundial**. Saúde, 2016. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/doenca-renal-cronica-atinge-10-da-populacao-mundial>>. Acesso em: 14 de setembro de 2016.

PRESTES, J., et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. **Journal of Sports Sciences**, v.27, n.14, p.1607-15, dec. 2009.

ROBBINS, S.L.; KUMAR, V.; COTRAN, R.S. Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010.

ROBINSON-COHEN, C, et al. Physical activity and rapid decline in kidney function among older adults. **Archives of Internal Medicine Journal**, v.169, n.22, p. 2116–23. Dec. 2009.

RUIZ, J.R., et al. Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: the Avena study. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.162, p:462–468, may. 2008.

SARCAR, D.; JUNG, M.K.; WANG, H.J. Alcohol and the Immune System. **Alcohol Research: Current Reviews**, v.37, n.2, p.153-5, 2015

SATO, Y.; YOSHITOMI, A.; ABE, T. Acute growth hormone response to low-intensity KAATSU resistance exercise: Comparison between arm and leg. **International Journal of Kaatsu Training Research**, v.1, p.45–50, 2005.

SEGAL, N.A., et al. Efficacy of Blood Flow Restricted, Low-Load Resistance Training in Women with Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis. **PM&R Journal**. v.7, n.4, p.376-84, apr. 2015.

SESSO, R.C., et al. Relatório do censo brasileiro de diálise crônica 2012. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.36, n.1, p.48-53, jan./mar. 2014.

SIVIERO, P.C.L., MACHADO, C.J., CHERCHIGLIA, M.L. Chronic kidney failure by means of multiple causes of death in Brazil. **Cadernos de Saúde Coletiva**. v.22, n.1, Jan./Mar. 2014.

SHIMIZU, R., et al. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. **European Journal of Applied Physiology**, v.116, n.4, p.749-57, apr. 2016.

SHINOHARA, M., et al. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v.77, n.1-2, p.189-91, 1998.

SIEMES, C. et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. **Journal of Clinical Oncology**, v.24, n.33, p.5216-22, nov. 2006.

SILVA, G.D. **Avaliação dos gastos realizados pelo Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo utilizados no tratamento da DRC por pacientes do SUS no Estado de Minas Gerais – 2000 a 2004**. 2008. 57 f. Dissertação (mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), 2008.

SIVIERO, P.M.; MACHADO, C.J.; CHERCHIGLIA, M.L. Insuficiência renal crônica no Brasil segundo enfoque de causas múltiplas de morte. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.22, n.1, p.75-85, jan. 2014.

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.5, p.406–11, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.95, n.1, s.1, p.1-51, 2010.

SOARES, V.; et al. Composição corporal de pacientes renais crônicos em hemodiálise: antropometria e análise vetorial por bioimpedância. **Revista Latino-americana de enfermagem**, v.21, n.6, p.:1240-7, nov.-dez. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Para que servem os rins?** Disponível em: <<http://sbn.org.br/publico/institucional/compreendendo-os-rins/>>. Acesso em: 02 de outubro de 2016.

STEENE-JOHANNESSEN, J., et al. Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.45, p.714-21, apr. 2013.

STEENSBURG, A., et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology**, v.283, p.1272-8, aug. 2003.

STENVINKEL, P.; et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. **Kidney International**, v. 67, n.4, p.1216–33, 2005.

STEWART, L.K., et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.39, n.10, p.1714-9, oct. 2007.

TAKADA, S., et al. Blood Flow Restriction Exercise in Sprinters and Endurance Runners. **Medicine & Science of Sports and Exercise**, v.44, n.3, p.413-9, mar. 2011.

TAKARADA, Y., et al. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. **Journal of Applied Physiology**, v.88, n.6, p.2097-106, jun. 2000.

THIEBAUD, R.S., et al. Muscle damage after low-intensity eccentric contractions with blood flow restriction. **Acta Physiologica Hungarica**, v.101, n.2, p.150-7, jun. 2014.

THIEBAUD, R.S., et al. The effects of elastic band resistance training combined with blood flow restriction on strength, total bone-free lean body mass and muscle thickness in postmenopausal women. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.33, n.5, p.344-52, sep. 2013.

THOMPSON, A. E. The immune system. **The Journal of American Medical Association**. v.313, n.16, p.1686, apr. 2015.

TILLQUIST, M.; et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.38, n.7, p.886-90, 2014.

TSUKUI, S.. et al. Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor-alpha and HbA1c levels in healthy women. **International Journal of Obesity**, v.24, n.9, p.1207-11, 2000.

TUCKER, P.S.; SCANLAN, A.T.; DALBO, V.J. Chronic Kidney Disease Influences Multiple Systems: Describing the Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, Kidney Damage, and Concomitant Disease, **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2015, 2015.

VAARA, J.P., et al. Maximal strength, muscular endurance and inflammatory biomarkers in young adult men. **International Journal of Sports Medicine**, v.35, n.14, p.1229-34, dec. 2014.

VECHIN, F.C.; et al. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.29, n.4, p.1071-76, apr. 2015.

VIEIRA, P.J., et al. Hemodynamic responses to resistance exercise with restricted blood flow in young and older men. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.27, n.8, p.2288-94, aug. 2013.

WANG, T. et al. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone nonusers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.20, p.971-7, may. 2011.

WERNBOM, M., et al. Acute effects of blood flow restriction on muscle activity and endurance during fatiguing dynamic knee extensions at low load. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.23, n.8, p.2389-95, nov. 2009.

WHITE, S.L.; et al. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? **Bulletin World Health Organization**, v.86, n.3, p.229–37, mar. 2008.

WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). Quality of life assessment: international perspectives. **Heidelberg: Springer**, p.41-60, 1994.

YASUDA, T., et al. Combined effects of low-intensity blood flow restriction training and high-intensity resistance training on muscle strength and size. **European Journal of Applied Physiology**, v.111, n.10, p.2525-33, oct. 2011.

YASUDA, T., et al. Effects of blood flow restriction low intensity concentric or eccentric on muscle size and strength. **Ploss one**, v.7, n.12, dec. 2012.

YASUDA, T.; et al. Effects of low-load, elastic band resistance training combined with blood flow restriction on muscle size and arterial stiffness in older adults. **The Journals of Gerontology**, v.70, n.8, p.950-8, aug. 2015.

YASUDA, T., et al. Effects of low-intensity, elastic band resistance exercise combined with blood flow restriction on muscle activation. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sportn**, v.4, n.1, p.55-61, feb. 2014.

YASUDA, T., et al. Electromyographic responses of arm and chest muscle during bench press exercise with and without KAATSU. **International Journal of Kaatsu Training Research**, v.2, p. 15-18, 2006.

YOKOKAWA, Y., et al. Effects of low-intensity resistance exercise with vascular occlusion on physical function in healthy elderly people. **BioScience Trends**, v.2, n.3, p.117-23 jun. 2008.

YOSHIKAWA, T. Introduction to serial reviews: vascular dysfunction and free radicals. **Free Radical Biology & Medicine**, v.33, n.4, p.425-6, aug. 2002.

ZAOUI, P.; HAKIM, R.M. The effects of the dialysis membrane on cytokine release, **Journal of the American Society of Nephrology**, v.4, n.9, p.1711–8, 1994.

ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA COM RESTRIÇÃO PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO NO SISTEMA IMUNE E REABILITAÇÃO DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À RECONSTRUÇÃO DE LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

QUESTIONÁRIO

Nº do questionário _____ Telefone de contato: _____	NQUES____
1. Data: ____/____/____	DATA____/____/____
2. Tempo de hemodiálise: _____	TEMHD _____
3. Data de Nascimento: ____/____/____	DNASC____/____/____
4. Renda Familiar (em reais): _____	RENFAM____
5. Estado Civil: (0) Casada ou vive com companheiro (1) Solteira (2) Separada (3) Viúva (9) IGN	ESTCI____
6. Cor da pele: (0) Branca (1) Negra (2) Outro (9) IGN	COR____
7. Escolaridade: (0) Ensino fundamental incompleto (1) Ensino fundamental completo (2) Ensino médio incompleto (3) Ensino médio completo (4) Ensino superior incompleto (5) Ensino superior completo (9) IGN	ESC____
8. Você utiliza algum remédio de uso contínuo? (0) Não (1) Sim	REMED____ QUAL____

(888) NSA (999) IGN	
17. Se bebe atualmente: (0) bebe diariamente (uma dose) (1) bebe diariamente (mais de uma dose) (2) bebe esporadicamente (8) NSA (9) IGN	BEBEATU_____
18. Nos últimos 30 dias, qual o máximo de doses que você bebeu em uma mesma ocasião? _____ doses (888) NSA (999) IGN	MAXDOS_____
QUALIDADE DE VIDA PARA RESPONDER AS QUESTÕES A SEGUIR, VOCÊ DEVE CONSIDERAR AS DUAS ÚLTIMAS SEMANAS.	
19. Em geral, você diria que sua saúde é: (1) Excelente (2) Muito boa (3) Boa (4) Regular (5) Ruim 20. Comparada há um ano atrás, como você avaliaria sua saúde em geral <u>agora</u>? (1) Muito melhor agora do que há um ano atrás (2) Um pouco melhor agora do que há um ano atrás (3) Aproximadamente igual há um ano atrás (4) Um pouco pior agora do que há um ano atrás (5) Muito pior agora do que há um ano atrás	SAU_____ SAHJ_____
21. Os itens seguintes são sobre atividades que você pode realizar durante um dia normal. <u>Seu estado de saúde atual o dificulta</u> a realizar estas atividades? Se sim, quanto? a) Atividades que requerem muito esforço, como corrida, levantar objetos pesados, participar de esportes que requerem muito esforço? (1) Sim, dificulta muito (2) Sim, dificulta um pouco (3) Não, não dificulta nada b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, varrer o chão, jogar boliche, ou caminhar mais de uma hora? (1) Sim, dificulta muito (2) Sim, dificulta um pouco (3) Não, não dificulta nada c) Levantar ou carregar compras de supermercado?	ATINT_____ ATMOD_____ COMP_____

<p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	
<p>d) Subir <u>vários</u> lances de escada?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	VARESC__
<p>e) Subir <u>um</u> lance de escada?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	UMESC__
<p>f) Inclinar-se, ajoelhar-se, ou curvar-se?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	INC__
<p>g) Caminhar <u>mais do que um quilômetro</u>?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	CAMKM__
<p>h) Caminhar <u>vários</u> quarteirões?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	CAMQUA__
<p>i) Caminhar <u>um</u> quarteirão?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco</p> <p>(3) Não, não dificulta nada</p>	UMQUA__
<p>j) Tomar banho ou vestir-se?</p> <p>(1) Sim, dificulta muito.</p> <p>(2) Sim, dificulta um pouco.</p> <p>(3) Não, não dificulta nada.</p>	BANHO__
	SFOUT__

<p>22. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, você tem tido algum dos problemas seguintes com seu trabalho ou outras atividades habituais, <u>devido a sua saúde física</u>?</p> <p>a) Você reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades? (1) Sim (2) Não</p> <p>b) <u>Fez menos</u> coisas do que gostaria? (1) Sim (2) Não</p> <p>c) Sentiu dificuldade no tipo de trabalho que realiza ou outras atividades? (1) Sim (2) Não</p> <p>d) Teve <u>dificuldade</u> para trabalhar ou para realizar outras atividades (p.ex, precisou fazer mais esforço)? (1) Sim (2) Não</p>	<p>SFCOI____</p> <p>SFDIF____</p> <p>SFTRA____</p> <p>PEOUT____</p>
<p>23. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, você tem tido algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades de vida diária <u>devido a alguns problemas emocionais</u> (tais como sentir-se deprimido ou ansioso)?</p> <p>a) Reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades? (1) Sim (2) Não</p> <p>b) <u>Fez menos</u> coisas do que gostaria? (1) Sim (2) Não</p> <p>c) Trabalhou ou realizou outras atividades com menos <u>atenção do que de costume</u>. (1) Sim (2) Não</p>	<p>PECOI____</p> <p>PEATE____</p> <p>ATSOC____</p> <p>DOR____</p>
<p>24. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, até que ponto os problemas com sua saúde física ou emocional interferiram com atividades sociais normais com família, amigos, vizinhos, ou grupos? (1) Nada (2) Um pouco (3) Moderadamente (4) Bastante (5) Extremamente</p>	<p>DORINT____</p>
<p>25. Quanta dor no <u>corpo</u> você sentiu durante as <u>4 últimas semanas</u>? (1) Nenhuma (2) Muito leve (3) Leve (4) Moderada (5) Intensa (6) Muito intensa</p> <p>26. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, quanto a <u>dor</u> interferiu com seu trabalho habitual (incluindo o trabalho fora de casa e o trabalho em casa)? (1) Nada (2) Um pouco (3) Moderadamente (4) Bastante (5) Extremamente</p>	<p>VIDA____</p> <p>NERV____</p>

27. Estas questões são sobre como você se sente e como as coisas tem acontecido com você durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da forma como você tem se sentido.

Durante as 4 últimas semanas, quanto tempo...

a) Você se sentiu cheio de vida?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

BAIXO____

b) Você se sentiu uma pessoa muito nervosa?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

TRANQ____

c) Você se sentiu tão "para baixo" que nada conseguia animá-lo?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

ENER____

d) Você se sentiu calmo e tranqüilo?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

DEPR____

e) Você teve muita energia?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

ESGO____

f) Você se sentiu desanimado e deprimido?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

FELIZ____

g) Você se sentiu esgotado (muito cansado)?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nenhum momento

CANS____

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

29. Até que ponto cada uma das seguintes declarações são verdadeiras ou falsas para você?

a) Minha doença renal interfere demais com a minha vida.

- (1) Sem dúvida verdadeiro.
- (2) Geralmente verdade.
- (3) Não sei.
- (4) Geralmente falso.
- (5) Sem dúvida falso.

PESFAM

b) Muito do meu tempo é gasto com minha doença renal.

- (1) Sem dúvida verdadeiro.
- (2) Geralmente verdade.
- (3) Não sei.
- (4) Geralmente falso.
- (5) Sem dúvida falso.

c) Eu me sinto decepcionado ao lidar com minha doença renal.

- (1) Sem dúvida verdadeiro.
- (2) Geralmente verdade.
- (3) Não sei.
- (4) Geralmente falso.
- (5) Sem dúvida falso.

ISSO

d) Eu me sinto um peso para minha família.

- (1) Sem dúvida verdadeiro.
- (2) Geralmente verdade.
- (3) Não sei.
- (4) Geralmente falso.
- (5) Sem dúvida falso.

REACAO

30. Estas questões são sobre como você se sente e como tem sido sua vida nas 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor assinale a resposta que mais se aproxima de como você tem se sentido.

IRRIT

Quanto tempo durante as 4 últimas semanas...

a) Você se isolou (se afastou) das pessoas ao seu redor?

- (1) Nenhum momento.
- (2) Uma pequena parte do tempo.
- (3) Alguma parte do tempo.
- (4) Uma boa parte do tempo.
- (5) A maior parte do tempo.
- (6) Todo o tempo.

CONC

b) Você demorou para reagir às coisas que foram ditas ou aconteceram?

- (1) Nenhum momento.
- (2) Uma pequena parte do tempo.
- (3) Alguma parte do tempo.
- (4) Uma boa parte do tempo.
- (5) A maior parte do tempo.
- (6) Todo o tempo.

RELAC

c) Você se irritou com as pessoas próximas?

- (1) Nenhum momento.
- (2) Uma pequena parte do tempo.
- (3) Alguma parte do tempo.
- (4) Uma boa parte do tempo.
- (5) A maior parte do tempo.
- (6) Todo o tempo.

SECONF

<p>d) Você teve dificuldade para concentrar-se ou pensar?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p>	<p>DMUSC____</p>
<p>e) Você se relacionou bem com as outras pessoas?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p>	<p>DPEIT____</p>
<p>f) Você se sentiu confuso?</p> <p>(1) Nenhum momento. (2) Uma pequena parte do tempo. (3) Alguma parte do tempo. (4) Uma boa parte do tempo. (5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p>	<p>CAIMB____</p>
<p>31. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, quanto você se incomodou com cada um dos seguintes problemas?</p>	<p>COCE____</p>
<p>a) Dores musculares?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>PELSEC____</p>
<p>b) Dores no peito?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FALAR____</p>
<p>c) Cãimbras?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FRAQ____</p>
<p>d) Coceira na pele?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>APET____</p>
<p>e) Pele seca?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado.</p>	<p>ESGCANS____</p>

<p>(5) Extremamente incomodado.</p> <p>f) Falta de ar?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>g) Fraqueza ou tontura?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>h) Falta de apetite?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>i) Esgotamento (muito cansaço)?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>j) Dormência nas mãos ou pés (formigamento)?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>k) Vontade de vomitar ou indisposição estomacal?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>l) Problemas com sua via de acesso (fístula ou cateter)?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p> <p>m) Problemas com seu catéter?</p> <p>(1) Não me incomodei de forma alguma. (2) Fiquei um pouco incomodado. (3) Incomodei-me de forma moderada. (4) Muito incomodado. (5) Extremamente incomodado.</p>	<p>FORMI____</p> <p>VOMI____</p> <p>FIST____</p> <p>CATE____</p> <p>DIMLIQ____</p> <p>DIMALI____</p> <p>CAPTRAB____</p> <p>CAPVIA____</p> <p>DEPMED____</p>
---	---

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

<p>(5) A maior parte do tempo. (6) Todo o tempo.</p> <p>37. Em relação à sua <u>família e amigos</u>, até que ponto você está satisfeito com:</p> <p>a) A quantidade de tempo que você passa com sua família e amigos?</p> <p>(1) Muito insatisfeito. (2) Um pouco insatisfeito. (3) Um pouco satisfeito. (4) Muito satisfeito.</p> <p>b) O apoio que você recebe de sua família e amigos?</p> <p>(1) Muito insatisfeito. (2) Um pouco insatisfeito. (3) Um pouco satisfeito. (4) Muito satisfeito.</p> <p>38. Durante as <u>4 últimas semanas</u>, você recebeu dinheiro para trabalhar?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p> <p>39. Sua saúde o impossibilitou de ter um trabalho pago?</p> <p>(1) Sim (2) Não</p> <p>40. No geral, como você avaliaria sua saúde?</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 33%;">A pior possível (tão ruim ou pior do que estar morto)</td> <td style="text-align: center; width: 33%;">Meio termo entre pior e melhor</td> <td style="text-align: center; width: 33%;">A melhor possível</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>41. Pense a respeito dos cuidados que você recebe na diálise. Em termos de satisfação, como você classificaria a amizade e o interesse deles demonstrado em você como pessoa?</p> <p>(1) Muito ruim (2) Ruim (3) Regular (4) Bom (5) Muito bom (6) O melhor</p> <p>42. Quanto cada uma das afirmações a seguir é verdadeira ou falsa?</p> <p>a) O pessoal da diálise me encorajou a ser o mais independente possível.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p> <p>b) O pessoal da diálise ajudou-me a lidar com minha doença renal.</p> <p>(1) Sem dúvida verdadeiro. (2) Geralmente verdade. (3) Não sei. (4) Geralmente falso. (5) Sem dúvida falso.</p>	A pior possível (tão ruim ou pior do que estar morto)	Meio termo entre pior e melhor	A melhor possível	(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)			<p>LIDDR____</p>
A pior possível (tão ruim ou pior do que estar morto)	Meio termo entre pior e melhor	A melhor possível					
(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)							

ALIMENTAÇÃO				
43. Recordatório alimentar de 24 horas				
Refeição	Alimento	Quantidade (gr/medida caseira)	Marca	OBS

Lanche da tarde 1				
	Local:			
	Horário:			
Lanche da tarde 2				
	Local:			
	Horário:			
Jantar				
	Local:			
	Horário:			

Ceia Local: Horário:				

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador responsável: Rodrigo Kohn Cardoso

Instituição: Escola Superior de Educação Física – UFPEL

Endereço: Rua Luiz de Camões, 625

Telefone: (53) 3273.2752

Concordo em participar do estudo “Efeitos do treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico randomizado”. Estou ciente de que estou sendo convidado a participar voluntariamente do mesmo.

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

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

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

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

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

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

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

Nome do participante: _____

Identidade: _____

ASSINATURA: _____ DATA: ____ / ____ / ____

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

Rodrigo Kohn Cardoso
Pesquisador responsável

2. Relatório de trabalho de campo

Relatório de trabalho de campo

1. INTRODUÇÃO

O presente documento descreve detalhadamente a metodologia de um estudo de intervenção, do tipo Ensaio Clínico Randomizado, realizado com pacientes renais crônicos em hemodiálise submetidos à prática de um programa de exercícios físicos.

2. SELEÇÃO DA AMOSTRA

O trabalho de campo iniciou no mês de março de 2017 com a visita ao Centro de Referência em Nefrologia (CRN) do Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP) da Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), onde foram obtidos os registros dos 124 pacientes atendidos pelo mesmo naquele período. Através de uma minuciosa análise dos prontuários médicos, foi possível definir uma primeira amostragem de pacientes com potencial para serem incluídos no estudo. Em seguida, todos os nomes selecionados foram levados à reunião com os médicos e enfermeiros do CRN, objetivando aplicar os demais critérios de exclusão. Após esta triagem, oito pacientes foram excluídos por apresentarem limitação músculo esquelética que impediam a realização do exercício, quatro com alterações cognitivas que impossibilitavam a compreensão das instruções dos exercícios e quatro foram excluídas por apresentarem complicações circulatórias/cardíacas.

Após, o pesquisador responsável visitou o CRN com o intuito de convidar os pacientes elegíveis a participar do estudo. Ao chegar à sala de hemodiálise, o pesquisador identificava-se, informava o paciente sobre o estudo (objetivos, logística), o orientava sobre os potenciais benefícios da prática de exercícios físicos por indivíduos em hemodiálise e o convidava para aderir à pesquisa.

Aqueles pacientes que aceitavam, era solicitado assinar um termo de consentimento livre e esclarecido e passavam, portanto, a fazer parte da amostra em estudo a qual totalizou um N equivalente a 66 pacientes.

No final do mês de Abril de 2017, deu-se o término desta etapa do trabalho de campo e início da etapa subsequente da pesquisa: o estudo de linha de base (*Baseline*). Todos os pacientes elegíveis que concordaram em compor a amostra do estudo foram contatados pessoalmente no CRN para realizar a primeira avaliação do estudo e posterior randomização. Os pacientes foram agendados, aleatoriamente, para comparecerem ao local de avaliação em dias específicos, respeitando os critérios específicos para cada avaliação. Durante esta etapa, ocorreu apenas uma perda: um paciente transferido para um centro de nefrologia em Porto Alegre para tratar de uma infecção na fístula de diálise. Desta maneira, a amostra final do *baseline* correspondeu a 65 pacientes, os quais foram submetidos à aplicação de questionários, medidas clínicas, avaliação da qualidade de vida, exames laboratoriais e testes de capacidade física (item 2). Três pacientes não puderam realizar testes físicos devido a problemas com a fístula da diálise.

3. MEDIDAS

Todas as medidas foram realizadas na segunda ou terceira sessão de hemodiálise da semana (quarta-feira ou sexta-feira; quinta-feira ou sábado). Cada medida foi realizada em um dia.

3.1. Questionários

O questionário estruturado foi aplicado individualmente por entrevistadores treinados para o estudo. Este incluía questões sobre características demográficas (sexo, idade, cor da pele e situação conjugal), socioeconômicas (nível socioeconômico e escolaridade), comportamentais (tabagismo e consumo de álcool) e qualidade de vida. A qualidade de vida foi avaliada por meio do *Kidney Disease Quality of Life Short Form - version 1.3* (KDQOL-SF), conforme descrito no anexo.

Além disso, foi aplicado o recordatório alimentar de 24 horas e foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos que podem interferir nos parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo.

3.2. Medidas clínicas

A pressão arterial foi aferida com esfigmomanômetro aneroide com precisão de 1,0 mm/Hg e estetoscópio, ambos da marca BD devidamente calibrados. A massa corporal foi mensurada com balança antropométrica eletrônica digital marca Filizola com resolução de 0,1kg, devidamente calibrada. A estatura foi medida com estadiômetro compacto da marca MD com resolução de 0,1 centímetros. A FC foi mensurada com monitor cardíaco da marca Polar, modelo FT1.

A medida da pressão sistólica no membro superior foi realizada de forma usual, ou seja, com esfigmomanômetro. A medida foi realizada no braço sem a fístula arteriovenosa. A pressão sistólica nos tornozelos foi aferida utilizando o *doppler* vascular com transdutor de 5 a 8 MHz com aplicação de gel sobre a região analisada e o mesmo modelo de esfigmomanômetro usado no membro superior. O manguito foi colocado cerca de três centímetros acima do maléolo (figura 1). O primeiro som de Korotkof foi considerado para definição da pressão sistólica e, para a pressão arterial diastólica, o desaparecimento do último som de Korotkof.

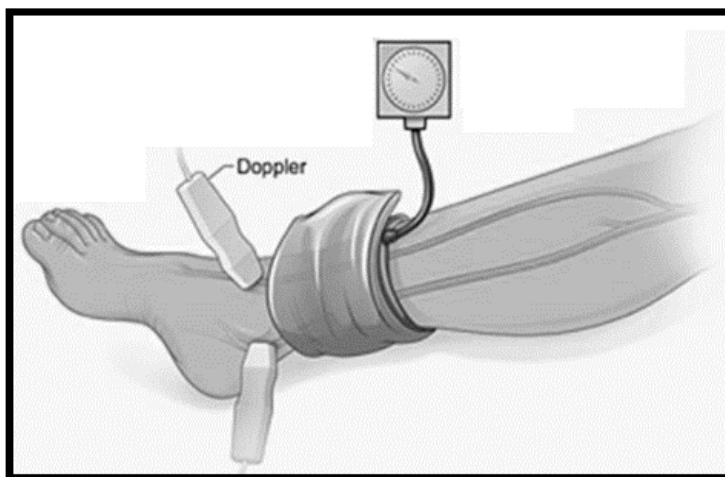


Figura 1 – Medida de pressão arterial sistólica nos tornozelos.

3.3. Qualidade de vida:

Medida pelo questionário *Kidney Disease Quality of Life Short Form - version 1.3* (KDQOL-SF), devidamente traduzido e validado para o português brasileiro por Duarte (2003). O KDQOL-SF inclui 43 itens relacionados especificamente à doença renal, tais como os efeitos da doença nas atividades da vida diária, situação de trabalho e interação social, 36 itens que fornecem uma medida da saúde física e mental, e um item de classificação geral de saúde.

3.4. Análise laboratorial:

Após a aplicação do questionário de linha de base e aferidas as medidas clínicas, foram coletadas as amostras de sangue. A coleta de sangue foi feita por profissional especializado (técnico em enfermagem), com material descartável e apropriado. Foram coletados 10 mL de sangue através da fístula arteriovenosa utilizada na HD e distribuídos em tubos *vacutainers*, sendo 5 mL no tubo com ativador de coágulo e outros 5 mL no tubo com anticoagulante (EDTA). Em seguida, as amostras foram levadas para o laboratório de pesquisa do HUSFP, onde o sangue foi centrifugado, o plasma e o soro foram separados e armazenados no freezer do laboratório a -20°C. Para a separação dos eritrócitos, as amostras com ativador de coágulo foram lavadas com solução fisiológica por três vezes, diluídos em água (900 µl de água e 100 µl de eritrócitos) e armazenados a -80°C no ultrafreezer do Laboratório de Bioquímica da UFPEL.

3.5. Capacidade física:

Com o propósito de avaliarmos a função física dos pacientes, foram utilizados dois testes: teste de força por dinamometria e teste de caminhada de 6 minutos.

Teste força por dinamometria: para a realização do teste de força, realizado com dinamômetro da marca Crown®, os pacientes foram orientados a colocarem-se em pé sobre a base do aparelho, joelhos fletidos formando um ângulo de aproximadamente 120°, coluna ereta, braços ao longo do corpo, com os cotovelos estendidos (figura 2). Após zerar o instrumento, o paciente realizou

a força máxima possível de extensão dos joelhos, evitando realizar qualquer movimento com a coluna ou braços. Foram realizadas duas medidas com intervalo de 1 minuto entre elas e utilizado o resultado da média entre elas.

Teste de caminhada de 6 minutos: para medir a capacidade funcional, os pacientes foram submetidos ao teste de caminhada de 6 minutos. O teste foi realizado no corredor principal do quinto andar do HUSFP, o qual foi utilizado como pista de 30 metros de comprimento, delimitada por dois cones e demarcada com giz a cada três metros (figura 2). Assim como para o teste de força, antes de iniciar o teste de caminhada, os pacientes permaneceram sentados por 10 minutos para a estabilização dos sinais vitais. O paciente foi orientado a caminhar durante 6 minutos, de um extremo ao outro da pista, com a maior velocidade possível. A cada 2 minutos de teste, os pacientes foram incentivados pelas seguintes frases padronizadas:

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

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

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

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

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



A



B

Figura 2 – A: teste de força; B: teste de caminhada de 6 minutos

3.6. Espessura muscular

A aferição da espessura muscular do quadríceps femoral por ultrassom foi realizada bilateralmente, em dois diferentes pontos da coxa: na metade e no terço distal de uma linha imaginária traçada entre a espinha ílaca anterossuperior e o polo superior da patela. O procedimento iniciava com o paciente em pé, relaxado e distribuindo igualmente o peso entre as duas pernas. Através da linha imaginária supracitada, demarcada através de palpação e aferida com fita métrica, o comprimento de cada coxa era registrado, e, os pontos de aferição ultrassonográfica, marcados com caneta sobre a pele. Então, o paciente deitava-se na maca horizontalizada em decúbito dorsal e nela permanecia, onde as imagens eram obtidas por médico treinado. Uma camada generosa de gel ultrassonográfico hidrossolúvel era aplicada sobre os pontos previamente demarcados e a compressão cutânea era mínima, visando evitar a

distorção dos tecidos subjacentes. O transdutor era posicionado perpendicularmente ao fêmur, e transversalmente ao maior eixo da coxa. Após a identificação visual das estruturas anatômicas de referência na tela, a imagem era congelada e armazenada no aparelho. Realizava-se aferição da espessura muscular com o *caliper* do próprio aparelho, e, novamente, armazenava-se nova cópia com a medida registrada na tela. A espessura muscular foi considerada a distância entre a fáscia superficial do músculo Reto Femoral e o bordo tanto do músculo Reto Femoral quanto do Vasto Intermédio. O transdutor era, então, retirado da pele, e o processo de aferição, reiniciado e repetido mais duas vezes. Foram obtidas, portanto, três imagens puras de cada ponto (para análise subsequente em *software* de imagem) e três imagens contendo a aferição por *caliper*, totalizando 24 imagens por paciente (seis imagens de cada um dos quatro pontos). A Figura 3 ilustra os pontos de aferição na coxa e o procedimento de obtenção das imagens.

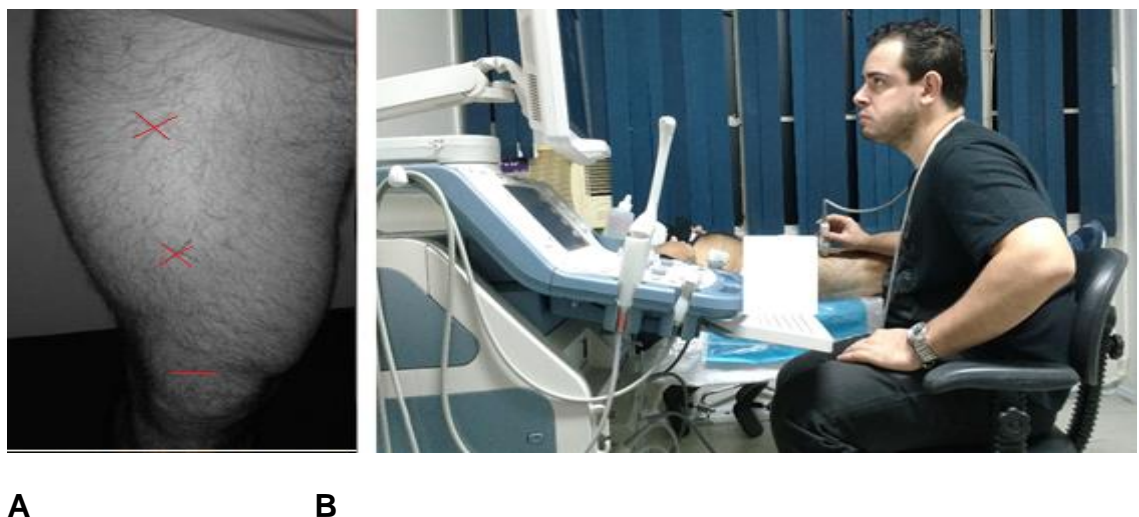


Figura 3 – A: pontos da coxa em que as medições de espessura muscular foram realizadas; B: procedimento de medição das espessura muscular.

4. INTERVENÇÃO

A intervenção do estudo consistiu na prática de exercício físico, em treinos ministradas por acadêmicos dos cursos de Educação Física, Medicina,

Fisioterapia e Enfermagem das Universidades Federal e Católica de Pelotas, previamente treinados. O processo ocorreu no período de 12 semanas, sendo realizadas três sessões semanais com duração de aproximadamente 25 minutos, sendo 5 minutos de aquecimento e 20 de treino propriamente dito.

O treinamento consistiu de pedalada na bicicleta ergométrica (marca O'neall) adaptada para utilização em frente a cadeira da hemodiálise, pois a intervenção consistia de exercício intradialítico. Foram disponibilizadas duas bicicletas para a utilização durante a intervenção. Para melhor distribuição logística, cada grupo de exercício (grupo com e sem restrição do fluxo sanguíneo) utilizava uma bicicleta. Como há indicação de que os pacientes se exercitem apenas nas primeiras duas horas da hemodiálise, cada monitor acompanhava, no máximo, quatro pacientes por turno (figura 4).

Para realizar a restrição parcial do fluxo sanguíneo, bandas pressurizáveis e manômetros da marca Hokanson foram utilizados. A pressão, determinada a priori a partir de estudo de Loenneke et al. (2015), foi aplicada com o paciente sentado (figura 4).



Figura 4 - Intervenção

Os monitores foram orientados a anotar na ficha do paciente (anexo 1) a intensidade em watts a qual o paciente pedalava a cada cinco minutos, bem como controlar a frequência cardíaca durante a pedalada e zelar para que esta se mantivesse dentro da zona-alvo de treinamento, também definida previamente de acordo com o mesociclo de treinamento (figura 5). A intervenção perdurou entre os dias 12 de junho e primeiro de setembro de 2017.



Figura 5 – Restrição parcial do fluxo sanguíneo

O projeto de pesquisa previa uma organização da ordem de pedalada de acordo com o horário em que o paciente iniciava a hemodiálise, para evitar que o paciente precisasse pedalar além das duas horas iniciais da hemodiálise. Porém, já na primeira semana da intervenção foi possível identificar os pacientes com maior propensão a apresentar algum tipo de mal-estar durante o exercício e, alguns ajustes foram realizados de forma que estes pacientes realizassem o exercício primeiro.

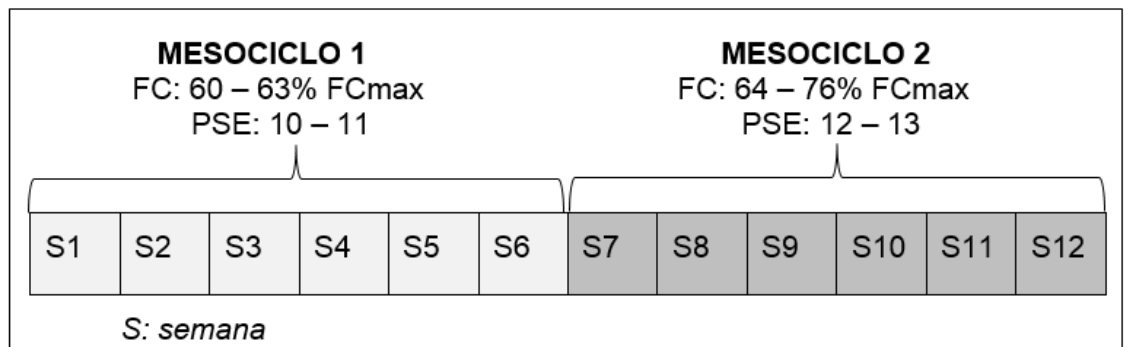


Figura 6 – Protocolo de treinamento.

Durante este processo, ocorreram algumas perdas de seguimento: oito pacientes, sendo três no grupo exercício (GE), dois no grupo exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo (GRFS) e dois no grupo controle (GC) (figura 7).

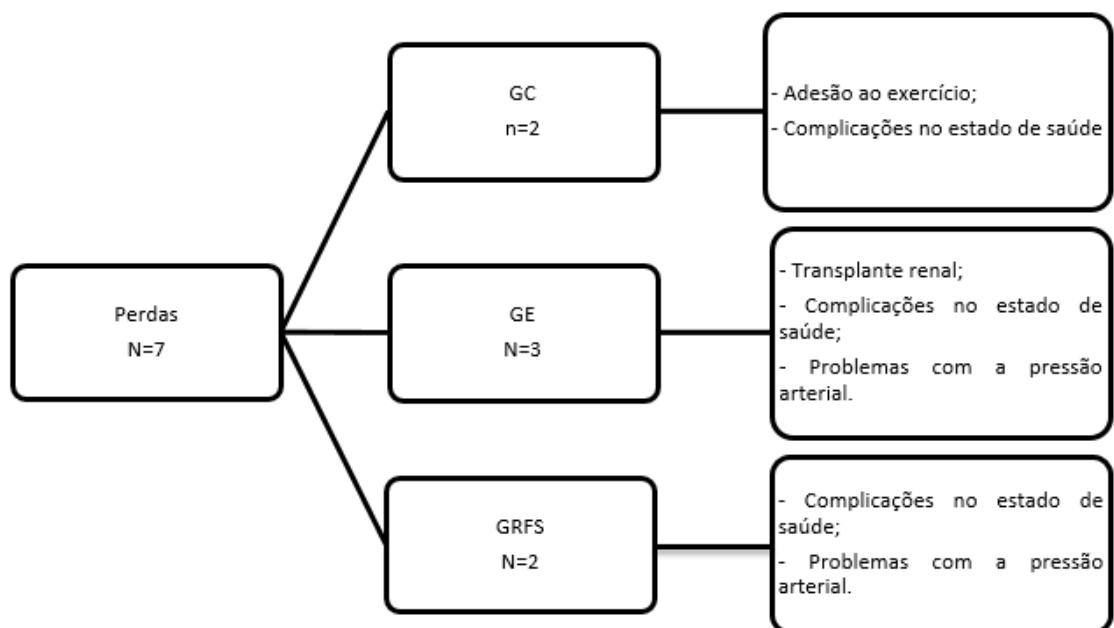


Figura 7 – Fluxograma de perdas.

6. CRONOGRAMA

Em março de 2017 foi iniciado o trabalho de campo com a visita ao CRN.

A intervenção iniciou em 12 de junho de 2017, aconteceu diariamente, estendendo-se até 1º de setembro, conforme cronograma abaixo:

Atividades	MESES						
	Março	Abril	Maió	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Recrutamento							
Medidas							
Intervenção							
Avaliação							

7. RESULTADOS

Tabela 1 – Dados da linha de base e pós 12 semanas de força, capacidade funcional e marcadores de estresse oxidativo de pacientes em hemodiálise.

Variável	GC		GE		GRFS	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Força (kg)	53,82 (26,59)	53,94 (35,65)	70,97 (27,12)	70,28 (27,57)	59,72 (26,26)	66,6 (32,2)
Capacidade Funcional (m)	428,42 (108,10)	417,3 (100,23)	426,79 (115,00)	433,20 (120,42)	440,20 (131,64)	483,00 (131,01)
Tbars (nmols TNB/mg prot)	47,42 (15,33)	38,70 (20,27)	47,97 (22,49)	46,37 (28,37)	53,43 (22,07)	46,43 (25,48)
EROS (nmols TNB/mg prot)	10,54 (5,17)	9,64 (8,27)	10,05 (6,27)	8,48 (7,04)	9,62 (4,38)	9,09 (5,62)
CTTotal (nmolsTNB/mg prot)	9,98 (2,67)	4,54 (1,98)	11,15 (6,98)	3,80 (1,59)	9,92 (3,28)	4,75 (2,58)
SOD (nmols TNB/mg prot)	622,35 (163,91)	477,83 (105,74)	627,55 (189,06)	484,85 (79,81)	650,07 (120,22)	465,97 (67,20)
GPX (nmols TNB/mg prot)	64,78 (30,65)	59,45 (24,79)	58,49 (37,82)	62,26 (32,07)	50,62 (34,34)	66,23 (35,39)
CAT (nmols TNB/mg prot)	410,63 (221,08)	606,36 (208,10)	359,88 (224,52)	569,64 (199,29)	235,79 (294,86)	647,59 (149,82)

GC: grupo controle; GE: grupo exercício; GRFS: grupo exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo; Tbars: ácido tiobarbitúrico; EROS: espécies reativas de oxigênio; CTTtotal: conteúdo tiólico total; SOD: superóxido dismutase; GPX: glutathione peroxidase; CAT: atividade da catalase. Resultados expressos em média (desvio-padrão).

ANEXO 1

FICHA DE TREINAMENTO

Paciente: _____

Zona alvo FC: _____

Pressão Coxa: _____

Sessão	Horário	Intensidade (Watts)				OBS
		5 min	10 min	15 min	20 min	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
21						
23						
24						

3. Artigos que compõem a tese

European Journal of Applied Physiology
Effects of Continuous Low-to Moderate-Intensity Exercise with Blood Flow Restriction during Hemodialysis on the Inflammatory Profile in Chronic Kidney Disease Patients - a Randomized Controlled Trial
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	EJAP-D-18-00499
Full Title:	Effects of Continuous Low-to Moderate-Intensity Exercise with Blood Flow Restriction during Hemodialysis on the Inflammatory Profile in Chronic Kidney Disease Patients - a Randomized Controlled Trial
Article Type:	Original Article
Keywords:	Renal Insufficiency, Chronic; renal dialysis; exercise; Hypoxia; inflammation; aerobic exercise.
Corresponding Author:	Rodrigo Kohn Cardoso Universidade Federal de Pelotas BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Pelotas
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Rodrigo Kohn Cardoso
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Rodrigo Kohn Cardoso Aline Machado Araujo Maristela Bohlke Jean Pierre Oses Fabricio Boscolo Del Vecchio Franklin Correa Barcellos Ailton José Rombaldi
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	Background: Chronic renal disease (CKD) is associated with high plasma levels of proinflammatory interleukins. There is evidence that exercise reduces inflammation. Exercise with blood flow restriction (BFR) has been described as safe and effective in enhancing training of frail patients. Aim: To compare the effects of intra-dialytic continuous moderate exercise training either using or not BFR on inflammation markers. Methods: It was a randomized controlled trial, including 66 adult CKD patients, allocated to three groups: exercise using BFR, exercise not using BFR and control group. The intervention lasted 12 weeks, with intra-dialytic exercise sessions of 60 minutes twice weekly. Plasma levels of interleukins 1- β (IL-1 β) and 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were measured before and after the training period. The results were analyzed with repeated measures mixed models. Results: As there were 10 losses during the intervention period, 56 patients were included in the analysis. After the intervention, there was a significantly decrease only in plasma TNF- α levels in BFR-trained patients (16.36 ± 13.91 pg/mL to 14.89 ± 19.70 pg/mL; $p=0.04$) when compared with patients performing exercise without BFR (22.69 ± 21.46 pg/mL to 17.63 ± 20.55 pg/mL), and patients not performing any kind of exercise (13.25 ± 10.09 pg/mL to 24.44 ± 21.71 pg/mL). Levels of IL-1 β e IL-6 had similar changes between groups. Conclusions: Intradialytic aerobic training using BFR, compared with

Powered by Editorial Manager® and Prodxion Manager® from Arles Systems Corporation

	usual exercise and non-exercise groups, was associated with significantly greater decrease in plasma levels of TNF- α in a sample of CKD patients on hemodialysis.
Suggested Reviewers:	Michael Harris michael.harris-love@va.gov
	Francesca Mallamaci francesca.mallamaci@libero.it
Opposed Reviewers:	

Effects of Continuous Low-to Moderate-Intensity Exercise with Blood Flow Restriction during Hemodialysis on the Inflammatory Profile in Chronic Kidney Disease Patients – a Randomized Controlled Trial

Rodrigo Kohn Cardoso¹; Aline Machado Araujo¹; Maristela Bohlke^{2,3}; Jean Pierre Oses³; Fabrício Boscolo Del Vechio¹; Franklin Correa Barcellos²; Airton José Rombaldi¹.

1. Post-graduate Program of Physical Education – Federal University of Pelotas, Pelotas/RS, Brazil.

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

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

Corresponding Author: Rodrigo Kohn Cardoso

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

E-mail: rodrigokohn21@yahoo.com.br

Fone number: +55 53 3273.2752/+55 53 99911.4559

Abstract

Background: Chronic renal disease (CKD) is associated with high plasma levels of proinflammatory interleukins. There is evidence that exercise reduces inflammation. Exercise with blood flow restriction (BFR) has been described as safe and effective in enhancing training of frail patients. **Aim:** To compare the effects of intra-dialytic continuous moderate exercise training either using or not BFR on inflammation markers. **Methods:** It was a randomized controlled trial, including 66 adult CKD patients, allocated to three groups: exercise using BFR, exercise not using BFR and control group. The intervention lasted 12 weeks, with intra-dialytic exercise sessions of 20 minutes thrice weekly. Plasma levels of interleukins 1- β (IL-1 β) and 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were measured before and after the training period. The results were analyzed with repeated measures mixed models. **Results:** As there were 10 losses during the intervention period, 56 patients were included in the analysis. After the intervention, there was a significantly decrease only in plasma TNF- α levels in BFR-trained patients (16.36 ± 13.91 pg/mL to 14.89 ± 19.70 pg/mL; $p=0.04$) when compared with patients performing exercise without BFR (22.69 ± 21.46 pg/mL to 17.63 ± 20.55 pg/ml), and patients not performing any kind of exercise (13.25 ± 10.09 pg/mL to 24.44 ± 21.71 pg/mL). Levels of IL-1 β e IL-6 had similar changes between groups. **Conclusions:** Intradialytic aerobic training using BFR, compared with usual exercise and non-exercise groups, was associated with significantly greater decrease in plasma levels of TNF- α in a sample of CKD patients on hemodialysis.

Keywords: renal insufficiency, chronic; renal dialysis; exercise; hypoxia; inflammation; aerobic exercise.

Abbreviation

BFR: Blood flow restrictio

BFRG: Blood flow restriction group

CG: control group

CKD: Chronic renal disease

EG: Exercise group

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

HD: Hemodialysis

HRmax: Maximal heart rate

IL-1 β : Interleukins 1- β

IL-6: Interleukins 6

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

VO₂max: Maximal oxygen consumption

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem affecting around 13% of the world population (Hill et al. 2010). The end-stage renal disease leads to the need for renal replacement therapy – renal transplantation, peritoneal dialysis, or hemodialysis (HD) (Medeiros et al. 2002). According to the National Kidney Foundation, more than 468,000 patients are treated by hemodialysis in the United States. In Brazil, about 120,000 were treated by dialysis in 2016 (Sesso et al. 2016).

Hemodialysis patients have chronically elevated circulating pro-inflammatory cytokines, especially interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Phenotypic changes in immune cells are also common in HD patients (Dungey et al. 2017). Several factors may contribute to chronic inflammation in end-stage renal disease: low glomerular filtration rate, increased synthesis or lower removal of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, carbolic stress, poor nutritional status, abnormal body composition, uremic toxins accumulation, frequent infections, fluid overload, genetic and epigenetic factors (Cheung et al. 2010) in addition to the hemodialysis procedure itself, which exposes the blood to the dialysis membrane (Zaoui and Hakim 1994). Although the causes of inflammation are matter of debate, the prognostic role of pro-inflammatory cytokines in DRC is well documented (Dungey et al. 2013). Long-lasting increases in pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α are strong predictors of mortality. Due to their long half-life, around 19 hours, IL-6 and TNF- α have often been used to estimate the patient inflammatory status (Dungey et al. 2013).

Regular moderate-intensity exercise has been associated with favorable changes in the inflammatory status (Gleeson 1985). These effects are independent from body fat decrease (Mackinnon 2000; Jonsdottir et al. 1997). The long-term effect of exercise on inflammation seems to be mediated by increasing cytotoxic activity of natural killer cells and decreasing T cells activity (Mackinnon 2000; Jonsdottir et al. 1997), despite the persistence of some controversies (Barcellos et al. 2015; Barcellos et al. 2016).

Patients on HD are usually unable to achieve the recommended exercise intensity – above 76% of maximal heart rate (HR_{max}), and/or 60% of maximal oxygen consumption (VO_{2max}) – due to their frailty (Dungey et al. 2013; Levey and Coresh

2012; Tucker et al. 2015; Jha et al. 2013). Considering this limitation, BFR training seems to be an efficient alternative to traditional training recommended by the American College of Sports Medicine (Garber et al. 2011; Pope et al. 2013). Training using BFR is based on fitting a cuff or band around the proximal portion of the exercising limb to reduce arterial and venous blood flow, leading to accumulation of blood around the exercising muscle (Pope et al. 2013).

Previous studies have found positive effects of BFR training on VO_{2max} , muscle strength and hypertrophy, functional capacity, balance, and bone health (Abe et al. 2010; Libardi et al. 2015; Karabulut et al. 2011; Yokokawa et al. 2008; Brurok et al. 2012). The higher metabolic stress promoted by BFR training led to increased protein synthesis, greater muscle activation, stronger molecular signaling, improved hormonal response, among other physiological adaptations (Pope et al. 2013; Abe et al. 2010; Gundermann et al. 2014; Wilson et al. 2013; Yasuda et al. 2013). However, despite all advantages of applying BFR training to frail patients, studies on the issue are scarce, especially about BFR effects on inflammatory status (Loenneke et al. 2011).

Considering this gap in the literature, the present study aims to analyze the effects of low-to moderate-intensity continuous intradialytic training using BFR on the inflammatory profile in CKD patients on hemodialysis.

Methods

Design

This is an open-label, randomized, phase III controlled trial, aiming to compare the effects of continuous physical training either using or not using blood flow restriction on inflammatory biomarkers among chronic kidney disease patients on hemodialysis treatment.

Patients

Chronic kidney disease patients on hemodialysis treatment at the Dialysis and Kidney Transplantation Unit at the São Francisco de Paula University Hospital. These patients were maintained on regular HD prescription, three times a week, four hours per session. The blood flow ranged from 300 to 350 mL/min with a dialysate flow rate of 500 mL/min. All patients were treated with a biocompatible polysulfone membrane dialyzer (Fresenius F series, Fresenius Medical Care North America, Waltham, MA, USA).

The patients submitted to hemodialysis had their diet accompanied by nutrition professionals and the quality and quantity of the diet did not differ between groups and between moments.

Inclusion Criteria: patients 18 years of age or older, on HD treatment for more than three months.

Exclusion criteria: active infection or cancer, admitted in Critical Care Unit, presenting either musculoskeletal disease precluding exercise or cognitive impairment precluding understanding instructions.

The study protocol was submitted to the local Ethics Committee and approved under the number 2.036.385. All enrolled patients signed an informed consent term. The study protocol was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) with the identification code RBR-8T2P2M.

Sample Size Calculation

Sample size was calculated according to the predicted effect of exercise on inflammatory biomarkers (Akbarpour 2013; Tsukui et al. 2000). It resulted in a minimum number of 30 patients, aiming at 99% power and 95% confidence interval. In order to cover eventual losses, 66 patients were included in the study.

Enrollment

The recruitment process took place at the Dialysis and Transplantation Unit of the São Francisco de Paula University Hospital in Pelotas, a southern Brazilian city with a population of 343.651. The medical records of all patients treated in this unit were revised. Patients who fulfilled the inclusion criteria were invited to participate in the study and those who agreed signed the consent form.

Evaluation of Outcomes

Included patients were submitted to the baseline evaluations, after enrollment.

Blood sampling and biochemical analysis: ten milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture and stored in a free-anticoagulant vacuum tube at baseline and 48 hours after the last exercise session serum was separated by centrifugation at $4,000 \times g$ for 15 min and was kept frozen at -80°C for biochemical analysis. It is worth mentioning that no significant changes were observed when

serum was stored at -80°C until analysis (Wiener et al. 2018). Serum IL-1 β , IL-6 e TNF- α levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercially available immunoassay kit (Invitrogen, Thermo Fischer, Vienna, Austria) and were expressed in pg/mL. Urea serum levels were measured before and after hemodialysis to single-pool Kt/V calculation. Albumin, hematocrit, hemoglobin, high-density lipoprotein, triglycerides, phosphor and potassium were analyzed by colorimetric assays. Staff performing the biochemical analysis were blinded for group allocation.

Body Composition Evaluation: fat mass was estimated using a multifrequency bioelectrical impedance device (Quadscan4000, Bodystat[®]) according to recommendations and protocol previously published by Kyle et al. (2004). The patients were advised to abstain from exercise, use of body lotion, alcohol, coffee, tea, and energy drinks for 12 hours before evaluation, and to maintain a four-hour fasting. Any febrile illness should be reported. The evaluation was done with patients in supine position, arms at 30° with trunk, and legs 45° apart from each other. The electrodes were placed at least 5 cm apart from each other, on previously alcohol cleaned skin. The body composition analysis was performed 20 to 30 minutes after the hemodialysis session. The percent of fat was estimated using a proper equation. The body mass index (in Kg/m²) was calculated using post-dialysis weight. The body composition analysis was done at baseline and within one week after the intervention period.

Randomization

After baseline assessment, participants were randomly assigned to one of the three groups: 1) Exercise using BFR (BFRG), 2) exercise not using BFR (EG), and control group (CG). The randomization was done using a random numbers table from

the Excel software (Microsoft™, Redmond, Washington, United States), in blocks according to the hemodialysis shifts (morning, afternoon and night).

Exercise Intervention

The exercise intervention was applied thrice weekly (every other day), for twenty minutes, and lasted twelve weeks. Exercise groups (BFRG and EG) were trained using a cycle ergometer adapted to the hemodialysis chair. The progression of the exercise protocol was standardized as follow: mesocycle 1 (weeks 1 to 6) with the goal to attain a heart rate from 60% to 63% of the HRmax, corresponding to a perception of subjective effort from 10 to 11 (range 6 to 20); mesocycle 2 (weeks 3 to 12) aiming at a heart rate from 64% to 76% of the HRmax, perception of subjective effort from 12 to 13 (range 6 to 20) (Borg 1992). A electronic device (Model F1, Polar™, Kempele, Finland) was used for heart rate monitoring. The HRmax was determined using the Nes formula (Nes et al. 2013). Patients using negative chronotropic medication, such as betablockers, had an adjustment in their heart rate based on Godoy (1997).

The cycle ergometer (O'neal, TP320) device was equipped with electric tension control, 6.0 kilograms magnetic flywheel, wheel transmission, allowing cycling forward and backward, and the load expressed in watts. The equipment was adapted and coupled in front of the hemodialysis chair, allowing cycling with knee relative angle (medial angle between thigh and leg) from 150° to 155°, which allows the correct biomechanical cycling (Burke and Pruitt 2003). The load increase was done aiming at the planned heart rate and perception of subjective effort level.

The EG followed the proposed training protocol not using blood flow restriction, whereas the BFRG was submitted to the blood flow restriction throughout the training session. The BFR was implemented using a 6 cm wide inflatable band positioned in

the proximal thighs (inflator Hokanson DS400 and cuff Hokanson SC5). The band was inflated aiming at a 50% restriction of the arterial blood flow. The inflation pressure was determined according to the thigh circumference, as suggested by Loenneke et al. (2015).

Data Processing and Analysis

The questionnaires were decodified and double typed. The Stata 14.1 software was used for statistical analysis. The variables were tested by Shapiro Wilk for normality of distribution. The outcome variables with non-parametric distribution were logarithm (IL-1 β , age and hemodialysis vintage variables) or square root transformed (TNF- α variable). Variables with parametric residuals distribution were analyzed by repeated measures mixed models using contrast post-hoc. Variables violating the assumption of normal distribution of residuals and that could not be normalized by transformation were analyzed by Friedman test (IL-6 variable). An alpha error below 5% was regarded as significant. The effect size was estimated by the Cohen equation. The researcher that performed the statistical analysis was blinded to the groups allocation.

The baseline comparability of covariates between groups was analyzed by X-square or Fisher's exact tests for categorical variables, one-way ANOVA or Kruskal Wallis tests were used for continuous variables.

Results

From the 124 patients attended in the Nephrology Unit, 66 were included in the study. From these, 58 completed the 12-week intervention protocol (figure 1). All patients had at least 80% adherence to the intervention. Regarding the

sociodemographic characteristics of the participants, the mean age was 52.4 ± 15.8 years (22-88 years), the average family income was US\$ 638.62 (± 603.46 ; 70.00-2,860.00), half of the sample was male, and 64% was white. Table 1 describes the sample according to the following groups: CG; EG and BFRG.

The mean exercise intensity among the participants from the BFRG was 18.1 ± 10.3 watts, whereas among the patients from the EG was 18.4 ± 8.8 watts ($p = 0.91$). Both groups showed increased intensity between weeks 6 and 7 (GE $p = 0.02$, BFRG $p = 0.007$), 7 and 8 (GE $p = 0.003$, BFRG $p = 0.007$) and 12 and 1 (GE $p = 0.002$; BFRG $p = 0.0003$). Between weeks 1 and 2 ($p = 0.009$) and 3 and 4 ($p = 0.03$), only BFRG showed an increase in intensity. Figure 2 shows the mean intensity according to the intervention group (BFRG vs GE) along the 12 weeks of study.

Regarding pro-inflammatory cytokines, significant differences were found among groups in serum TNF- α levels after 12 weeks of intervention (Table 2), and post-hoc test indicated that serum levels were reduced in the BFRG ($p = 0.04$, $d = 0.46$ vs GC and $d = 0.13$ vs GE), while CG and EG showed no changes. There was no significant difference in IL-1 β and IL-6 levels (figure 3). Additionally, there was no change in body fat ($p = 0.16$) (Table 2).

Discussion

The present study aimed to measure the effects of 12 weeks of low-to moderate-intensity continuous physical exercise with or without BFR on proinflammatory cytokines in patients with CKD during HD. Baseline values demonstrated elevated levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α . These findings are in agreement with previous studies

(Pecoits-Filho et al. 2003; Caglar et al. 2002), which reaffirmed the condition of systemic inflammation presented by individuals with CKD, especially in HD (Dungey et al. 2013). As a main finding, exercise with BFR has shown to generate approximately 33% reduction in TNF- α levels.

There is evidence in the literature about the benefits of physical exercise practice for individuals with CKD (Afsar et al. 2018), and its regular practice is associated with improvement in functional capacity, quality of life in all domains, reduction in anxiety and depression, as well as a reduction in C-reactive protein levels (Barcellos et al. 2015), among other health parameters (Tang et al. 2017). However, to our knowledge, this may be the first study to investigate the chronic response of intradialytic BFR, during continuous low/moderate exercise, on proinflammatory cytokines in patients with CKD during HD.

The results found in this study did not show a change in serum levels of IL-6 after 12 weeks of continuous exercise among participants belonging to all the groups. These results corroborate with the findings from several randomized controlled trials that determined the effect of moderate continuous exercise on IL-6 (Byrkjeland et al. 2011; Eleuteri et al. 2013; Fu et al. 2013). The points in common between the present study and the cited trials are exercise mode (pedaling), intensity (mild to moderate), duration of sessions (30 minutes) and duration of intervention program (12 weeks). On the other hand, 30 minutes of high intensity interval training three times a week for 12 weeks (Fu et al. 2013) and 40 sessions of a combination of moderate continuous exercise and strength training at a weekly frequency of three sessions (Feiereisen et al. 2013) were effective in reducing the plasma concentration of IL-6 in patients with heart failure.

The time and intensity required for exercise to promote chronic effects on IL-6 concentration are still unclear, but interventions with longer periods have shown significant effects. In addition, the volume-to-intensity ratio of the physical exercise sessions has been very influential on the IL-6 concentration, mainly due to the acute responses promoted by the exercise (Fischer 2006). Short periods of continuous low-intensity exercise have not been effective in modifying systemic IL-6 concentrations acutely, regardless of the mode of exercise. On the other hand, high intensity exercises were able to modify this marker in shorter periods, without altering its gene expression (Fischer 2006).

In this sense, it is possible that the intensity and volume of exercise performed in the present study were not sufficient to promote chronic changes in the plasma concentration of IL-6, even among those individuals belonging to the BFRG. Although the serum concentration of IL-6 has remained unchanged from the statistical point of view, it is possible that physical exercise promoted changes in the exercised skeletal muscle. This hypothesis is in agreement with Gielen et al. (2003) who found a reduction (71.3 ± 16.5 to 41.3 ± 8.8 relative U, $p = 0.05$) in the exercised musculoskeletal expression of IL-6 as measured from muscle biopsy of the vastus lateralis muscle, but not in serum concentration after six months of continuous moderate exercise on the cycloergometer in 20 men with coronary artery disease.

Similarly to IL-6, the concentration of IL-1 β also showed no significant change after 12 weeks of intervention. Our findings are consistent with previous studies which found no change in the IL-1 β systemic concentration after eight weeks of moderate continuous exercise (Salamat et al. 2016) and after 10 weeks of strength training (Ferreira et al. 2010). It is believed, therefore, that volume and intensity of training were insufficient to promote chronic modification in the systemic response of IL-1 β .

TNF- α , a group of cytokines relating to cell death due to its significant inflammatory action, is associated with morbidity and mortality in patients with CKD in pre-dialysis and dialysis (Pecoits-Filho et al. 2003; Barreto et al. 2010; Oliveira et al. 2011). The present study found a reduction in the serum concentration of TNF- α only in the BFRG, and no changes were observed in the remaining groups. The literature is controversial regarding the effect of physical exercise on TNF- α concentration. While some studies have found changes in the serum concentrations of this marker from exercise interventions (Feiereisen et al. 2013; Tsukui et al. 2000; Tsarouhas et al. 2011; Sloan et al. 2007), others have not reported statistically significant results (Byrkjeland et al. 2011; Conraads et al. 2002; Gielen et al. 2003). On the other hand, Sloan et al. (2007) reported a reduction in serum TNF- α concentration after 12 weeks of continuous high-intensity training (65-80% HRmax) but not after moderate intensity training (55-60% HRmax) in a sample of 61 healthy sedentary adults. Similarly, to other cytokines, the chronic responses of physical exercise on TNF- α concentration are related to duration and intensity of intervention.

Although the same volume of exercise was imposed on both EG and BFRG, it is likely that the greater stress generated by BFR is the key factor for the present findings. BFR causes increased metabolic stress, including increased lactate production (Suga et al. 2012), and this higher metabolic stress stimulates greater release of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (Manini et al. 2012; Kim et al. 2014), hormones associated with the reduction in the gene expression of TNF- α (Sukhanov et al. 2007). In addition, lactate may induce independent metabolic alterations on the G₈₁ coupled receptor, which in turn modulates the proinflammatory activation of macrophages, showing an anti-inflammatory response (Errea et al. 2016).

The higher metabolic stress resulting from BFR training also optimizes the activity of heat shock proteins (Loenneke et al. 2010). Heat shock proteins play an important role in the inflammatory response, since they participate in signal transduction of cytokines and in the control of their gene expression. In addition, heat shock proteins enhance the presentation of antigens to T lymphocytes and as they are displayed on the surface of the cells, they are important in the targeting of cytotoxic cells (Moseley 1998).

There is also evidence that BFR physical exercise stimulates greater acute release of cortisol when compared to the same volume and intensity of exercise without BFR (Kim et al. 2014). Similarly, as with lactate, cortisol plays a dual role in the immune system, which researchers call a bi-phasic relationship, that is, chronically above-normal systemic concentrations are associated with a higher chronic concentration of pro-inflammatory cytokines, exerting a pro-inflammatory function. Conversely, acute increases in cortisol concentration for short periods, as generated by the practice of physical exercises, are related to the anti-inflammatory effect (Yeager et al. 2011).

Among the strengths of the present study, it should be highlighted the robust elaboration of the study methodology and its logistics, which certainly culminated with a small number of follow-up losses and refusals, as well as a high attendance at intervention (minimum 80%). This is a point which deserves to be highlighted considering the large number of barriers presented by patients with CKD to practice physical exercises, such as fatigue, comorbid conditions, lack of time or access, fear of falling, pain, depression, lack of motivation, among others (Hannan and Bronas 2017).

In summary, there is inconsistency in the literature regarding the effect of exercise on the inflammatory profile (Byrkjeland et al. 2011; Feiereisen et al. 2013;

Gielen et al. 2003; Salamat et al. 2016; Tsarouhas et al. 2011; Tsukui et al. 2000; Sloan et al. 2007; Conraads et al. 2002; Barcellos et al. 2015), independently of the population, partly due to the differences in the interventions (exercise mode, volume and intensity) in the populations studied and partly due to the measurements used in previous studies (serum/systemic levels versus skeletal/local muscle concentrations).

In general, the findings of the present study suggest that BFR continuous exercise of low-to moderate-intensity performed during HD provided systemic anti-inflammatory effects in patients with CKD. Future studies should propose interventions with greater exercise volumes per session for a longer period as well as investigate other modes of training, such as strength training (intermittent high intensity) or its combination with continuous training. There is evidence of optimization on inflammatory profile under these conditions. In addition, future studies could determine the effects of training on other markers, inflammatory and anti-inflammatory, also including measures at local muscle level and on the gene expression of markers.

Conclusion

The results of the present study suggest that BFR low-to moderate-intensity continuous exercise performed during HD provides systemic anti-inflammatory effects in patients with CKD.

Ethics approval: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas, Brazil (protocol number 2.036.385). Each patient provided written informed consent to participate in the study according to resolution n 196/96 of the Brazilian Health Council.

Competing interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Source of support: Nil.

Acknowledgements: We thank the entire staff of the Nephrology Reference Clinic from Catholic University of Pelotas and all participants in the study.

Provenance: Not invited. Peer reviewed.

Authors' contributions: RKC has conceived and designed the research protocol, AMA, AJR, FBD and MB contributed in patients' inclusion–exclusion criteria and submission of the protocol to the ethics committee, while AJR and FBD have suggested important aspects for exercise protocol, functional measures and quality of life. The manuscript was prepared by RKC, AJR, MB, AMA, FCB, JPO and FBD. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content and approved the final version to be published.

References

Abe T, Sakamaki M, Fujita S, Ozaki H, Sugaya M, Sato Y, Nakajima T (2010) Effects of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in older adults. *J Geriatr Phys Ther* 33:34-40.

Afsar B, Siriopol D, Aslan G, Eren OC, Dagal T, Kilic U, Kanbay A, Burlacu A, Covic A, Kanbay M (2018) The impact of exercise on physical function, cardiovascular outcomes and quality of life in chronic kidney disease patients: a systematic review. *Int Urol Nephrol* 50:885-904. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1790-4>.

Akbarpour M (2013) The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biol Sport* 30:21-7. <https://doi.org/10.5604/20831862.1029817>.

Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, Mielke G, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC (2018) Exercise in patients with hypertension and chronic kidney

disease: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens*.
<https://doi.org/10.1038/s41371-018-0055-0>.

Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC (2015) Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 8:753-65. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv099>.

Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA (2010). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 77:550-6. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.503>.

Borg GA (1992) Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14:377-81.

Brurak B, Tørhaug T, Leivseth G, Karlsen T, Helgerud J, Hoff J (2012) Effect of leg vascular occlusion on arm cycling peak oxygen uptake in spinal cord-injured individuals. *Spinal Cord* 50:298-302. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.129>.

Burke ER, Pruitt AL (2003) Body positioning for cycling. 2^a ed. Champaign: Human Kinetics.

Byrkjeland R, Nilsson BB, Westheim AS, Arnesen H, Seljeflot I (2011) Inflammatory markers and disease severity in patients with chronic heart failure. Limited effects of exercise training. *Scand J Clin Lab Invest* 12:598-605. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.598943>.

Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, Ikizler TA (2002) Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Internat* 62:1408-16. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2002.kid556.x>

Cheung WW, Paik KH, Mak RH (2010) Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:711-24. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1427-z>.

Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, de Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, Brutsaert DL (2002) Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 23:1854–60.

Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC (2013) Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/569831>.

Dungey M, Young HML, Churchward DR, Burton JO, Smith AC, Bishop NC (2017) Regular exercise during haemodialysis promotes an anti-inflammatory leucocyte profile. *Clin Kidney J* 10:813-21. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx015>

Eleuteri E, Mezzani A, Di Stefano A, Vallese D, Gnemmi I, Delle Donne L, Taddeo A, Della Bella S, Giannuzzi P (2013) Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report. *Biomarkers* 18:418-24. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.805342>.

Errea A, Cayet D, Marchetti P, Tang C, Kluza J, Offermanns S, Sirard JC, Rumbo M (2016) Lactate inhibits the pro-inflammatory response and metabolic reprogramming in murine macrophages in a GPR81-Independent manner. *PLoS One* 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163694>.

Feiereisen P, VaillantM, Gilson G, Delagardelle C (2006) Effects of different training modalities on circulating anabolic/catabolic markers in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 33:303–8. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182a1e4e5>.

Ferreira FC, de Medeiros AI, Nicioli C, Nunes JE, Shiguemoto GE, Prestes J, Verzola RM, Baldissera V, Perez SE (2010) Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. *Appl Physiol Nutr Metab* 35:163-71. <https://doi.org/10.1139/H09-136>.

Fischer CP (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12:6-33.

Fu TC, Wang CH, Lin PS, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, Liu MH, Chiang CL, Wang JS (2013) Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167:41-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.086>.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports Medicine. American College of Sports (2011) Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in

apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43:1334-59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>.

Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R (2003) Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42:861-8.

Gleeson M (2007) Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 103:693-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007>.

Godoy M (1997) I national consensus on cardiovascular rehabilitation (chronic phase). *Braz Arc Cardiology*. 1997;69.

Gundermann DM, Walker DK, Reidy PT, Borack MS, Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB (2014) Activation of mTORC1 signaling and protein synthesis in human muscle following blood flow restriction exercise is inhibited by rapamycin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306:1198-204. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00600.2013>.

Hannan M, Bronas UG (2017) Barriers to exercise for patients with renal disease: an integrative review. *J Nephrol* 30:729-41. <https://doi.or/10.1007/s40620-017-0420-z>.

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>. eCollection 2016.

Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382:260-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).

Jonsdottir IH, Hoffmann P, Thorèn P (1997) Physical exercise, endogenous opioids and immune function. *Acta Physiol Scand Suppl* 640:47-50.

Karabulut M, Bemben DA, Sherk VD, Anderson MA, Abe T, Bemben MG (2011) Effects of high-intensity resistance training and low-intensity resistance training with vascular restriction on bone markers in older men. *Eur J Appl Physiol* 108:1659-67. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1796-9>.

Kim E, Gregg LD, Kim L, Sherk VD, Bemben MG, Bemben DA (2014) Hormone responses to an acute bout of low intensity blood flow restricted resistance exercise in college-aged females. *J Sports Sci Med* 13:91-6.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C (2004) Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23:1430-53. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>.

Levey AS, Coresh J (2012) Chronic kidney disease. *Lancet* 379:165-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5).

Libardi CA, Chacon-Mikahil MPT, Cavaglieri CR, Tricoli V, Roschel H, Vechin FC, Conceição MS, Ugrinowitsch C (2015) Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. *Int J Sports Med* 2015;36:395-9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390496>.

Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, Thiebaud RS, Abe T, Larson RD, Bemben DA, Bemben MG (2015) Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. *Muscle Nerve* 51:713-21. <https://doi.org/10.1002/mus.24448>.

Loenneke JP, Wilson GJ, Wilson JM (2010) A mechanistic approach to blood flow occlusion. *Int J Sports Med* 31:1-4. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239499>.

Loenneke JP, Wilson JM, Wilson GJ, Pujol TJ, Bemben MG (2011) Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scand J Med Sci Sports*. 21:510-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01290.x>.

Mackinnon LT (2000) Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 32:S369-76.

Manini TM, Yarrow JF, Buford TW, Clark BC, Conover CF, Borst SE (2012) Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. *Growth Horm IGF Res* 22:167-72. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2012.05.002>.

Medeiros RH, Pinent CEC, Meyer F (2002) Aptidão física de indivíduo com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 24:81-7.

Moseley PL (1998) Heat shock proteins and the inflammatory response. *Ann N Y Acad Sci* 856:206-13.

Nes BM, Janszky I, Wisløff U, Støylen A, Karlsen T (2013) Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. *Scand J Med Sci Sports* 23:697-704. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01445.x>.

Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R (2011) Cytokines and Pain. *Rev Bras Anesthesiol* 61:260-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>

Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P (2003) Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41:1212-8.

Pope ZK, Willardson JM, Schoenfeld (2013) Exercise and blood flow restriction. *J Strength Cond Res* 27:2914-26. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182874721>.

Salamat KM, Azarbayjani MA, Yusof A, Dehghan F (2016) The response of pre-inflammatory cytokines factors to different exercises (endurance, resistance, concurrent) in overweight men. *Alex J Med* 52:367–70. <https://doi.org/10.0.3.248/j.ajme.2015.12.007>.

Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT (2017). Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol* 39:261-6. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170049>.

Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE, McKinley PS, Tracey KJ, Slavov I, Fang Y, Flood PD (2007) Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol* 103:1007-11. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00147.2007>

Suga T, Okita K, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Yokota T, Hirabayashi K, Takahashi M, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H (2012) Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 112:3915-20. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2377-x>.

Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, Song YH, Titterington J, Delafontaine P (2007) IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-

deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2684-90. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156257>.

Tang Q, Yang B, Fan F, Li P, Yang L, Guo Y (2017) Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China. *Int J Nurs Pract* 23. <https://doi.org/10.1111/ijn.12519>.

Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Haliassos A, Georgoulas P, Koutsioras I, Kouretas D, Kogias J, Liosis I, Rentoukas E, Kyriakides Z (2011) Study of insulin esistance, TNF- α , total antioxidant capacity and lipid profile in patients with chronic heart failure under exercise. *In Vivo* 25:1031-7.

Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I (2000) Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor-alpha and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1207-11.

Tucker PS, Scanlan AT, Dalbo VJ (2015) Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. *Oxid Med Cell Longev*. <https://doi.org/10.1155/2015/806358>.

Wiener CD, Fedrotti F, Oses JP, Jansen K, Lara DR, Silva RA, Branco JC (2018) Physical Activity and Serum Cytokines Levels in Depressed Individuals- Gender Differences. *Int J Sports Exerc Med* 4. <https://doi.org/10.23937/2469-5718/1510085>.

Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Loenneke JP, Naimo MA (2013) Practical blood flow restriction training increases acute determinants of hypertrophy without increasing indices of muscle damage. *J Strength Cond Res* 27:3068-75. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31828a1ffa>.

Yasuda T, Loenneke JP, Ogasawara R, Abe T (2013) Influence of continuous or intermittent blood flow restriction on muscle activation during low-intensity multiple sets of resistance exercise. *Acta Physiol Hung* 100:419-26. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.4.6>.

Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM (2011) Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose Response* 9:332-47. <https://doi.org/10.2203/dose-response.10-013>.

Yokokawa Y, Hongo M, Urayama H, Nishimura T, Kai I (2008) Effects of low intensity resistance exercise with vascular occlusion on physical function in healthy elderly people. *Biosci Trends* 2008;2:117-23.

Zaoui P, Hakim RM (1994) The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 4:1711-8.

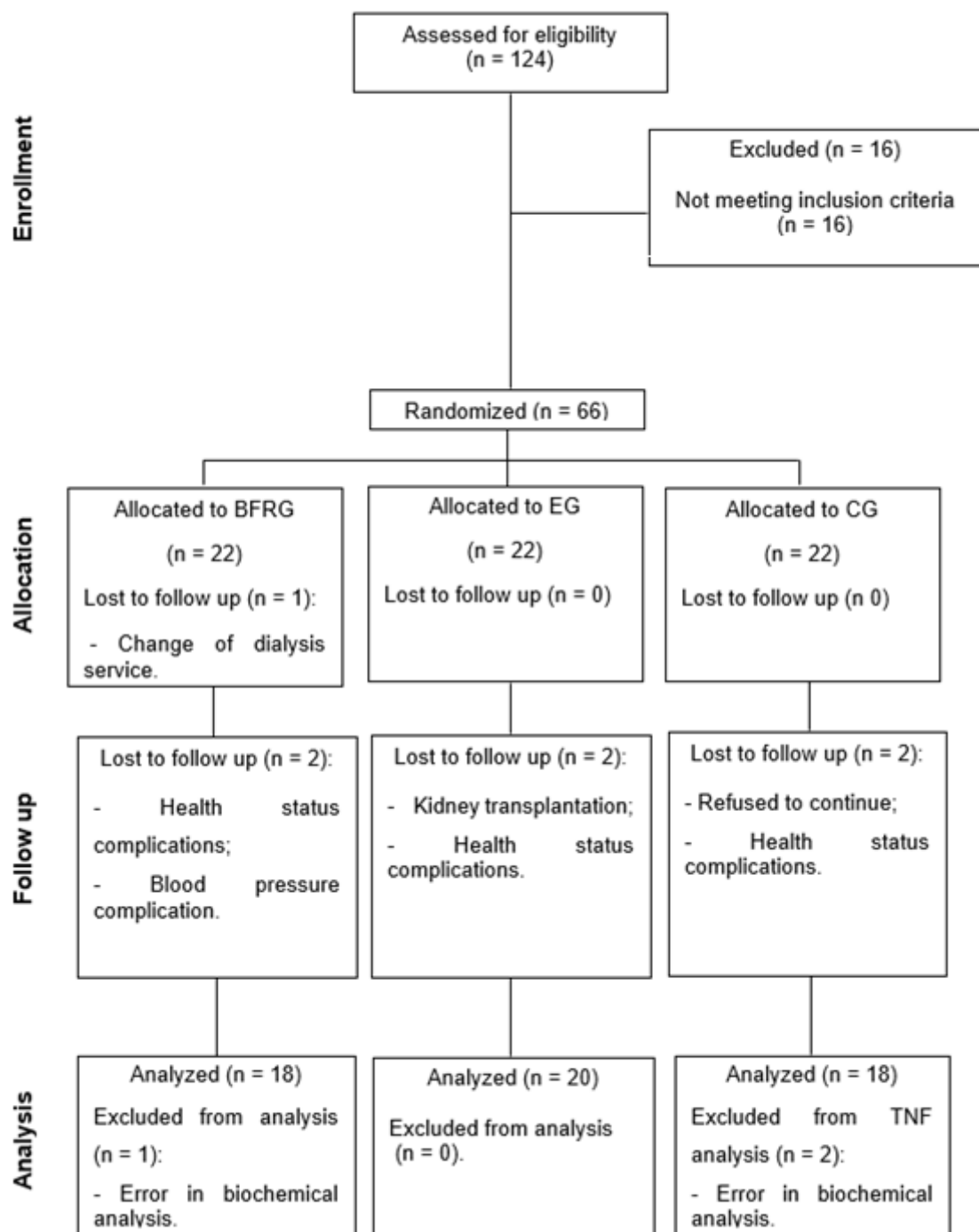


Figure 1 - Sample template for the CONSORT diagram showing the flow of participants through each stage of a study.

Table 1 - Baseline characteristics.

Characteristics		BFRG	EG	CG	P
		Mean \pm SD, Median (range) or N (%)	Mean \pm SD, Median (range) or N (%)	Mean \pm SD, Median (range) or N (%)	
Age (years)		49.4 \pm 15.9	59.8 \pm 16.1	48.2 \pm 13.6	0.10
Hemodialysis (months)	vintage	54 (5 – 156)	24 (5 – 96)	36 (3 – 213)	0.16
Gender					
	Male	9 (47.4)	11 (57.9)	9 (45.0)	0.52
Skin color					
	White	9 (47.4)	13 (68.4)	15 (75.0)	0.29
BMI (kg/m ²)					
	Normal	8 (42.1)	6 (31.6)	8 (40.0)	0.11
BP (mm/Hg)					
	Systolic	140.5 (23.2)	151.1 (23.5)	152. (19.6)	0.71
	Diastolic	88.4 (17.4)	86.8 (16.0)	90.0 (17.1)	0.93
Albumin (g/dL)		4.03 (0.40)	3.99 (0.48)	4.06 (0.51)	0.14
HDL (mg/dL)		38.3 \pm 13.9	39.6 \pm 11.4	39.3 \pm 11.2	0.61
Triglycerides (mg/dL)		176.0 \pm 109.3	164.1 \pm 135.4	117.0 \pm 69.7	0.27
Phosphor (mg/dL)		4.87 (1.28)	4.62 (1.24)	4,75 (1.20)	0.50
Potassium (mmol/L)		4.96 (0.59)	4.91 (0.44)	5,22 (0.91)	0.73
Comorbidities					
	Diabetes	5 (26.3)	7 (38.9)	6 (30.0)	0.94
	Previous CV events	1 (5.2)	6 (33.3)	1 (5.0)	0.04

CG: control group; EG: exercise group; BFRG: Restricted blood flow group. BMI: body composition index; HDL: high-density lipoprotein; BP: Blood pressure; CV: cardiovascular.

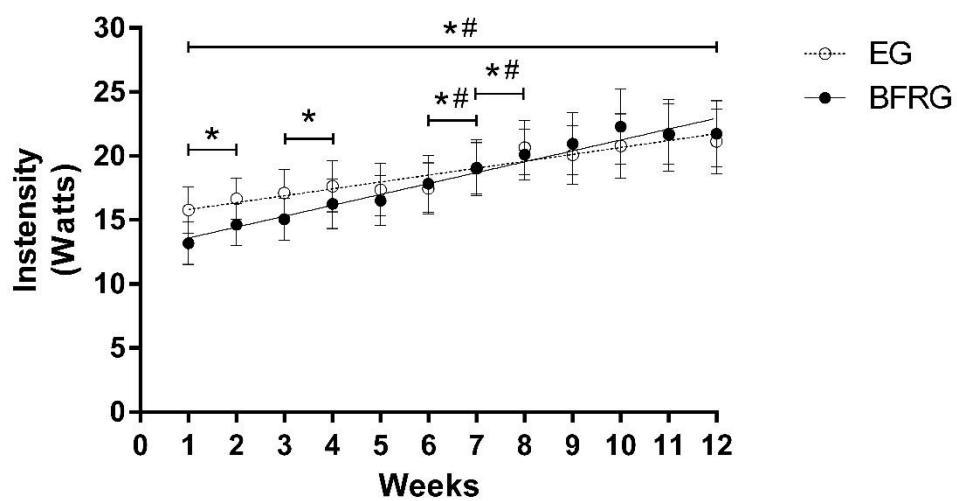


Figure 2 – Mean (\pm SD) changes in the intensity (watts) over the 12 weeks of the trial in patients with kidney chronic disease on hemodialysis.

EG: Exercise group; BFRG: Blood Flow Restriction Group. *Significant differences among weeks to BFRG ($p < 0,05$). #Significant difference among weeks to EG ($p < 0.05$).

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

Biomarkers	CG		EG		BFRG	
	Baseline	Pos-training	Baseline	Pos-training	Baseline	Pos-training
IL-1β (pg/mL)	3.80 (1.19 – 13.79)	5.43 (1.31 – 12.61)	3.29 (1.59 – 8.44)	4.02 (1.84 – 16.35)	2.77 (1.60 – 7.96)	5.92 (1.69 – 23.86)
IL-6 (pg/mL)	6.11 (3.42 – 42.63)	6.54 (0.86 – 16.81)	6.04 (3.49 – 29.02)	7.55 (0.98 – 55.24)	7.71 (3.02 – 33.34)	7.04 (4.30 – 31.02)
TNF-α (pg/mL)	10.03 (3.97 – 42.63)	13.57 (4.91 – 83.84)	14.68 (4.04 – 75.04)	11.57 (4.14 – 88.91)	10.22 (4.63 – 58.42)	6.84 (4.40 – 66.75)*
Leukocytes (1000/mm³)	6.69 (2.15)	6.63 (2.40)	6.21 (2.40)	6.23 (2.08)	5.95 (1.46)	6.39 (1.63)
Hematócrit (%)	30.75 (5.65)	33.18 (5.08)	31.07 (4.41)	31.68 (4.69)	32.91 (5.21)	31.74 (5.84)
Hemoglobin (g/dL)	9.71 (1.89)	10.78 (1.74)	9.67 (1.49)	10.18 (1.69)	10.29 (1.64)	10.20 (2.00)
Body fat (%)	36.89 (9.64)	38.57 (8.58)	32.29 (9.38)	35.71 (9.13)	31.93 (8.50)	32.24 (8.16)

IL-6: Interleukin-6; IL-1 β : Interleukin 1-Beta; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; CG: control group; EG: exercise group; BFRG: Restricted blood flow group. IL-6, IL-1 β and TNF- α expressed as median (range). Leukocytes, creatinine, hematocrit and hemoglobin expressed as mean (SD), *Discernible differences at $p < 0.05$.

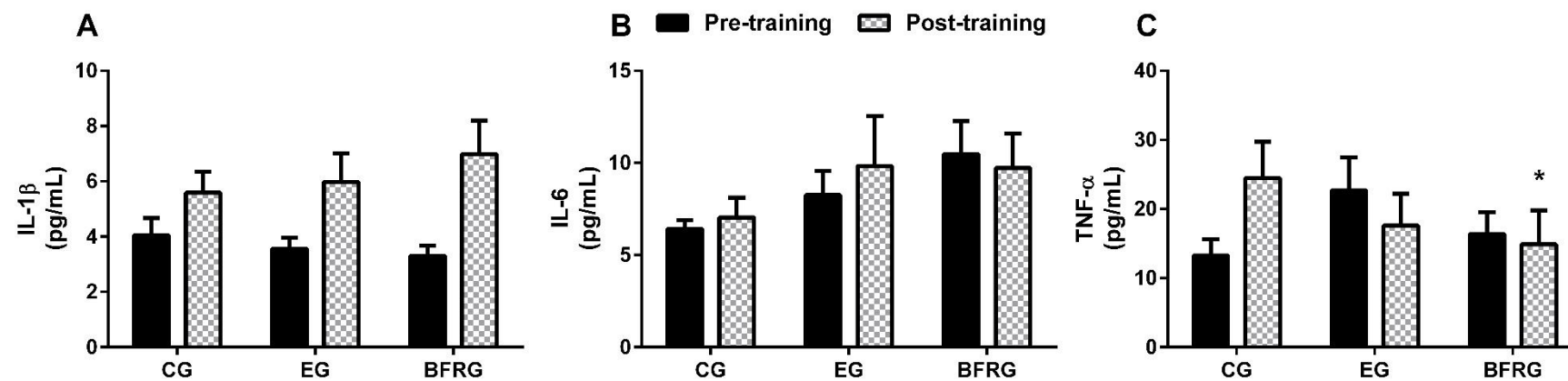


Figure 3 – Pre- and post-training values in comparison between groups in Interleukin-1 β (IL-1 β) (A), Interleukin-6 (IL-6) (B) and Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (C) in patients with kidney chronic disease in hemodialysis; CG: control group; EG: exercise group; BFRG: restricted blood flow group; *p < 0.05.

Effect of training with partial blood flow restriction in older adults: a systematic review

Efeito do treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo em adultos mais velhos e idosos: Uma revisão sistemática

Rodrigo Kohn Cardoso¹
Aline Machado Araujo¹
Matheus Pintanel de Freitas¹
Ailton José Rombaldi¹

Abstract – Low-intensity training with blood flow restriction (BFR) has been suggested as an alternative to physical training for older adults. The present study aimed to review the literature regarding the effect of training with BFR for older adults. The search strategy consisted of experimental studies aimed at verifying the effects of training with BFR on any outcome in older adults. An electronic search in PubMed / Medline, Bireme Scielo, Lilaes and Cochrane Library databases, published until December 2015 was conducted. Experimental studies that considered individuals aged 50 years and over published in English or Portuguese, were included. The Downs & Black scale was used to assess the methodological quality of articles. Of the 60 studies, 12 were included in the review. Training with BFR improved body mass, torque and muscle power; functional capacity; bone health; venous compliance; peak oxygen uptake; and blood flow; balance and overall performance. The methodological quality of studies had mean score of 16.2 points (SD = 1.6). The prescription of low-intensity exercises with BFR may be an alternative of training for older adults. However, future studies should address the methodological quality, especially external validity and power, the main gaps in articles reviewed in this study.

Key words: Chronic disease; Exercise; Health of the elderly; Muscle strength; Walking.

Resumo – O treinamento de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (RFS) tem sido sugerido como alternativa para o treinamento adultos mais velhos e idosos. Assim, o presente estudo objetivou revisar a literatura existente referente ao efeito do treinamento com RFS em adultos mais velhos e idosos. A estratégia de busca consistiu a partir de estudos experimentais que objetivaram verificar os efeitos do treinamento com RFS sobre qualquer desfecho em indivíduos com 50 anos ou mais. Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados Pubmed / Medline, Bireme, Scielo, Lilaes e Cochrane, publicados até dezembro de 2015. Foram incluídos estudos experimentais, publicados em inglês e português, com adultos com 50 anos ou mais. A escala Downs & Black foi utilizada para averiguar a qualidade metodológica dos artigos. Dos 60 estudos encontrados, 12 foram incluídos na revisão. O treinamento com RFS melhorou o grau de força, a massa, o torque e a potência muscular, a capacidade funcional, a saúde óssea, a complacência venosa, o consumo de oxigênio de pico, o fluxo sanguíneo e o equilíbrio e a performance geral. Quanto à qualidade metodológica os estudos apresentaram um escore médio de 16,2 pontos (DP=1,6). A prescrição de exercícios de baixa intensidade com RFS pode ser uma alternativa para o treinamento de adultos mais velhos e idosos. Porém, futuros estudos devem atentar para a qualidade metodológica, especialmente validade externa e poder, principais lacunas apresentadas pelos estudos revisados.

Palavras-chave: Caminhada; Doença crônica; Exercício; Força muscular; Saúde do idoso.

¹ Federal University of Pelotas.
Postgraduate Program in Physical
Education. Pelotas, RS, Brazil

Received: April 04, 2017
Accepted: December 12, 2017



Licença
Creative Commons

INTRODUCTION

The aging process is associated with innumerable unhealthy adaptations in human metabolism, such as cachexia, sarcopenia, increased oxidative stress, systemic inflammation, among others^{1,2}. As a consequence, older adults may present worsening quality of life, reduced physical capacity and functional dependence, as well as increased risk of developing chronic non-communicable diseases¹⁻³.

On the other hand, physical exercise can reduce the effect of these adaptations, making aging healthier¹⁻³. The American College of Sports Medicine (ACMS) recommends that older adults should perform 150-300 minutes of aerobic exercise per week and two weekly sessions of strength training, with volumes of 8-12 repetitions⁴. However, many individuals of advanced age may present physical impairment that makes it impossible to perform high training volumes and intensities, leading to adverse effects⁵.

Training with blood flow restriction (BFR) is an alternative, which is characterized by the performance of physical exercises with partial blood flow restriction through the placement of an inflatable band at the root of the limb. This method promises to provide relevant benefits with lower intensities and volumes - aerobic exercise sessions of 20 minutes duration with 50% of maximum aerobic capacity and strength training with intensities from 20% of 1 maximum repetition⁶⁻¹³. According to Libardi et al.¹³, the performance of exercises with BFR provides important health advantages for older adults, since they are characterized as exercises with volumes and intensities lower than those recommended by ACMS, therefore causing less mechanical stress, especially in knee joints.

The main findings of the scientific literature have sought to support the use of training with BFR as a method alternative to traditional - conventional training - mainly with samples of healthy and young individuals, although the method is more recommended for populations that present weaknesses that make it impossible to perform exercises with high intensities and volumes, as individuals in rehabilitation and / or older individuals¹⁴. A meta-analysis conducted by Loenneke et al.¹⁴ included 12 studies, of which only two with a sample composed only of individuals aged 50 years or older. In order to verify the effect of the method on muscle strength and hypertrophy, the authors concluded that low-intensity strength training with BFR promoted significant improvement in muscle strength and hypertrophy - effect size of 0.58 (95% CI: 0.40, 0.76) and 0.39 (95% CI 0.35, 0.43) respectively.

Therefore, since it is an alternative training method that promises to provide important benefits with low intensities, it is fundamental to carry out a review that synthesizes the findings of related studies in a robust way, assuring to adults older and professionals of the area a consistent and non-biased collection of existing content about the subject. Thus, the present study aimed at reviewing the existing literature regarding the effect of training with BFR on older adults and seniors.

METHODOLOGICAL PROCEDURES

Search strategy

In the systematic review, experimental studies aimed at verifying the effects of training with BFR on any outcome in older adults were selected. An electronic search was carried out in Pubmed/Medline, Bireme, Scielo, Lilacs and Cochrane databases between August 2015 and January 2016. Studies published until December 2015 were also included.

The selection of descriptors used throughout the review process was done according to the Medical Subject Headings (MeSH) and in the specialized literature. The following descriptors were used in the English language: blood flow restriction, vascular occlusion, Kaatsu, resistance training, strength training, weightlifting, low intensity training, walking, cycling, aged, elderly, older. In order to combine descriptors and terms used in the search, logical operators "AND" and "OR" were used.

Eligibility criteria and selection of studies

The review included studies with the following characteristics: experimental studies, full articles published in English or Portuguese and studies with individuals aged 50 years or over.

Two independent reviewers assessed all included studies. In addition, the Downs and Black¹⁵ scale was used to assess the methodological quality of articles. The differences between reviewers were resolved in consensus among them, and there was no need for a third reviewer. The decision to include or exclude studies was initially made based on the analysis of the title, then through the abstract and - finally - the complete manuscript.

Data collection

The information was extracted from each study based on: 1) population - characteristics of study participants - age and diagnostic method; 2) intervention - characteristics of the intervention protocol - duration, frequency, intensity, volume and types of exercises, compared to a control group; 3) control - characteristics of the intervention protocol of the comparison group, when there was; and 4) outcome - type of outcome measured.

Analysis of study quality

Initially, a detailed report of scores achieved by studies in each item on the methodological quality scale proposed by Downs and Black¹⁵ - communication, external validity, internal validity (bias and confounding factors) and power - was performed. Then, the percentage of points reached by each article of the maximum possible - 31 points - in each item was calculated. At the end, mean and standard deviation (SD) were obtained, as well as the median, amplitude and percentage of points reached. Data were entered in Excel 2013 and analyzed using the Stata 14.0 statistical package.

RESULTS

After searching for all the above mentioned keyword combinations, 73 articles were found, of which 60 were selected, 28 articles in Bireme, 17 in MedLine/PubMed, 15 in Cochrane databases, none in Lilacs and Scielo. Of these, 26 were duplicates, remaining 34 studies to read the titles. After reading, 13 articles were excluded (figure 1).

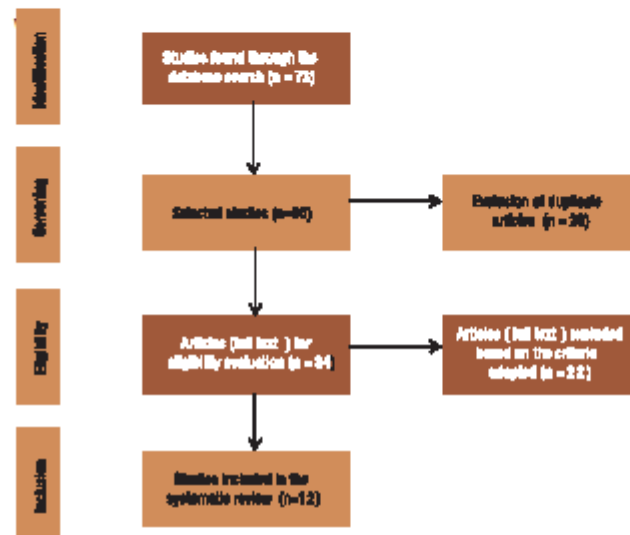


Figure 1. Flowchart of the search process of scientific articles.

Of the 22 studies qualified for critical reading of abstracts, ten were excluded because subjects were not older adults or because they assessed the acute effect of training with BFR on some outcome. Thus, a total of 12 studies were included in the review^{6-10,12,13,16-20}.

As can be seen in table 1, interventions lasted from 4¹⁷ to 12 weeks^{9,10,13} and presented a weekly frequency of two⁸⁻¹⁰ to five sessions¹². The sample size ranged from 10¹⁷ to 51⁸ individuals. As for the intervention protocol, eight studies^{6,10,14,17,19} applied BFR in low-intensity strength exercise, two studies^{12,18} in low-intensity walking, and one study¹³ in the combination of walking with strength exercises, both of low intensity.

Among the most studied outcomes of chronic responses of training with BFR in older adults, muscle strength was considered in seven articles^{7-10,13,17,19} and muscular hypertrophy in 5 articles^{7,9,10,12,13}. The results found by the reviewed studies indicated that low-intensity training was effective to increase strength and promote muscle hypertrophy when performed with BFR.

Training with BFR performed by older adults and/or seniors also promoted increased muscle torque¹², improved functional capacity¹², improved

Table 1. Summary of studies on training with partial blood flow restriction

Author	Sample	Aim	Intervention	Main results
Abe et al. ¹⁷	19 Individuals (60-78 years)	Investigate the effects of walking training with BFR on muscle size, strength and functionality	GBFR: walking with BFR; GC: walking without BFR.	Isometric (11%) and Isokinetic (7% -16%) knee extension and flexion torque, transverse musculoskeletal area (5.8% and 5.1% for thigh and leg respectively), as well as muscle mass estimated by ultrasound (6.0% and 10.7% for total and thigh respectively) improved in GBFR (P <0.05), but not in GC. Functional capacity also significantly improved in GBFR (P <0.05).
Iida et al. ¹⁸	16 women (59 - 78 years)	Examine the influence of walking with BFR on venous compliance in older women.	GBFR: Walking with BFR; GC: Hiking without BFR.	Venous compliance (Pre: 0.0518 ± 0.0084, post: 0.0619 ± 0.0150 ml / 100 ml / mmHg (P <0.05) and maximum venous flow (pre: 55.3 ± 15.6 , post: 67.1 ± 18.9 ml / 100 ml / min (P <0.01) increased significantly in GBFR but not in GC.
Karabulut et al. ¹⁹	37 men (50-64 years)	Compare the effect of two types of strength training on the adaptation of muscular strength in older men	GTT - High Intensity strength training without BFR; GBFR - Low Intensity strength training with BFR; GC - No exercise.	GTT and GBFR groups showed significantly greater strength improvements in the legpress exercise when compared to GC (p <0.05), with similar gains between GTT and GBFR. In the leg extension exercise, GTT presented significantly greater force gain than GBFR (p <0.05).
Karabulut et al. ¹⁶	37 men (50-64 years)	Compare the effect of different types of strength training on the concentration of bone markers in older men	GTT - High Intensity strength training without BFR; GBFR - Low Intensity strength training with BFR; GC - No exercise.	A significant effect was detected on bone alkaline phosphatase in exercise groups (p <0.05), 21%, 23% and 4.7% for LIBF, HIT and GC respectively. HIT and LIBFR groups presented significantly greater gains when compared to GC (p <0.05), except for the leg extension exercise (HIT> LIBFR> GC, p <0.05).
Karabulut et al. ⁶	37 men (50-64 years)	Compare the effect of different types of strength training on anabolic hormones, damage markers and inflammatory markers in older men.	GTT - High Intensity strength training without BFR; GBFR - Low Intensity strength training with BFR; GC - No exercise.	There were no significant differences between groups in the resting levels of CK, IL-6, IGF-I, IGFBP-3 and Testosterone. In addition, there were no significant changes in the cross-sectional area of the muscle, but a trend towards a significant decrease in percentage changes in subcutaneous thigh flexion.
Libardi et al. ¹²	25 Individuals (64 ± 4.1 years)	Investigate the effects of concurrent training with BFR and non-BFR on aerobic fitness, muscle mass and muscle strength in a cut of older individuals.	GTT: high Intensity strength training without BFR (2 days / week). GBFR: low Intensity strength training with BFR (2 days / wk)	GTT and GBFR showed similar increases in thigh muscle transverse area in the post-test (7.3% and 7.6%, respectively), maximal strength (38.1% and 35.4%, respectively) and VO2max (9.5%, P = 0.04, 10.3%, P = 0.02, respectively).
Patterson et al. ¹⁷	10 Individuals (62-73 years)	Check strength training response with and without BFR on calf strength	Low Intensity force training. One leg with BFR and another without.	Maximum strength, maximal voluntary isometric contraction, and isokinetic strength at 0.52 rad / s increased more after training with BFR than without BFR. Peak blood flow post BFR increased after training with BFR, compared to no change after training without BFR.
Thiebaud et al. ⁷	14 women (61±5 years)	Check the effects of different strength training intensities with and without BFR on strength and muscle mass.	GBFR: Low Intensity strength training with BFR; GC: Low Intensity strength training without BFR.	Maximum seated bench press (P = 0.01), shoulder pressure (P = 0.02) and sitting row (P = 0.01) force increased significantly, but no differences were found between groups. Only greater thickness of the pectoral muscle was found (P = 0.04).
Vechin et al. ⁸	23 older adults (64.04±3.81 years)	Compare the effects of different types of training on quadriceps muscle strength and muscle mass in the elderly.	GTT: High Intensity strength training without BFR; GRFS: Low Intensity strength training with BFR; GC: without exercise.	Both training protocols were effective in increasing maximal strength in legpress (GTT: 54%, p <0.001; GRFS: 17%, p = 0.067) and quadriceps cross-sectional area (GTT: 7.9%, p <0.001 ; GRFS: 6.6%, p <0.001); however, traditional high-intensity training seems to induce greater strength gain.

Continue...

... Continue

Author	Sample	Aim	Intervention	Main results
Yasuda et al. ¹⁹	17 Individuals (61-85 years)	Examine the effect of strength training with BFR on muscle size and arterial stiffness.	GC: Low intensity strength training without BFR; GRFS: Low intensity strength training with BFR;	Flexor (17.6%) and elbow extensors (17.4%) cross-sectional area increased, as well as maximal isometric voluntary contraction of flexors (7.8%) and elbow extensors (16.1%) improved in GRFS, but not in GTT. There were no changes in the ankle cardiovascular index and ankle-brachial pressure index in both groups.
Yokokawa et al. ⁸	51 Individuals (65 years or more).	To compare the effects of two types of training in the elderly.	GRFS: Low intensity strength training with BFR; GED: Dynamic balance training.	Improvements were found in overall performance and balance after training programs, but there were no differences between groups. Muscle strength in the lower limbs increased significantly in GRFS, but not in GED. Growth hormone concentration increased significantly in GRFS.
Shimizu et al. ²⁰	40 Individuals (71 ± 4 years)	Investigate the effects of training with BFR on endothelial function and circulation in the elderly	GRFS: Low intensity strength training with BFR; GC: Low intensity strength training without BFR.	The lactate, norepinephrine and growth hormone concentrations increased significantly more in GRFS than in GC. GRFS showed significant improvement in endothelial function and peripheral blood circulation. There was no difference in muscle strength between groups, but both increased the strength of the lower limbs.

VO2max - Maximum oxygen uptake; LCA - Anterior Cross Ligament. GRFS - Low-Intensity force or walk training group with blood flow restriction. GTT - Traditional Training Group - High Intensity Strength Training. GED - Dynamic Balance Training Group. BFR - blood flow restriction of; GC - Control group.

bone health¹⁶, increased venous compliance¹⁸, improved peak oxygen uptake (VO_2), increased blood flow^{17,18} and improved balance, overall performance, and increased growth hormone concentration⁸.

According to criterion proposed by Downs and Black¹⁵, the average methodological quality score assigned to the articles selected was 16.2 points (SD = 1.6) and the median score was 17 points, with 18 points being the maximum value reached and 13 the minimum, of a maximum total possible of 31 points. Based on this scale, an article with 18 points¹⁷ and seven with 17 points^{6,8,10,16,19,20} were highlighted. From the quintile categorization of the quality of studies evaluated by the Downs & Black scale, it was observed that all studies are in the intermediate quintile (12.9 to 19.2 points). Table 2 describes in detail the distribution of the methodological quality of studies according to the following items: communication, external validity, internal validity (bias and confounding factors) and power, as well as the percentage of points reached by each article of the total possible in each item. The median percentage of the maximum score among studies was 54.9 points. The lowest scores were on items external validity and power, in which all studies reached 1 point in each of the possible 3 elements in external validity and five in power.

DISCUSSION

Of the 12 studies that fully met the inclusion criteria and were included in this review, seven evaluated the response of low-intensity strength training with BFR on strength and all found a significantly positive effect on the increase of this variable, regardless of whether the weekly frequency was two or three times and the protocol duration of 4 or 12 weeks. In addition,

Table 2. Methodological quality of studies according to the Downs and Black15 criteria

Study	Communication	External validity	VI (bias)	VI (confounding factor)	Power	Total	Percentage
Abe et al. ¹²	6	1	3	4	1	15	48.4
Iida et al. ²⁴	5	1	3	3	1	13	41.2
Karabulut et al. ⁴⁶	7	1	3	5	1	17	54.9
Karabulut et al. ⁴⁵	7	1	3	5	1	17	54.9
Karabulut et al. ⁴	7	1	3	5	1	17	54.9
Shimizu et al. ²³	7	1	4	4	1	17	54.9
Yokokawa et al. ⁸	8	1	3	4	1	17	54.9
Yasuda et al. ¹⁰	7	1	4	4	1	17	54.9
Vechin et al. ⁹	6	1	4	4	1	16	51.6
Thiebaud et al. ⁷	7	1	3	5	1	17	54.9
Patterson et al. ²³	7	1	4	5	1	18	58.1
Urbardil et al. ¹³	4	1	3	4	1	13	41.2

VI: Internal validity.

when low-intensity training with BFR was compared with traditional training (high-intensity without BFR), the results were similar between groups^{13,19}. Thus, it is possible to affirm that strength training with BFR performed 2 to 3 times a week is effective for improving strength in older adults. Among the factors associated with this improvement, the literature presents neuromuscular adaptations caused by training, such as improvement in neuromuscular and / or nerve coordination, greater recruitment of fast fibers and their motor units and greater muscle activation^{10,21-23}.

Regarding muscle mass increase, three studies investigated the effect of strength training with BFR on the cross-sectional area^{9,10,13}. The three studies concluded that low-intensity strength training with BFR was effective in improving this variable, with results similar to high-intensity traditional training recommended by ACSM^{9,13}, and more effective than low-intensity training without BFR¹⁰. Previous studies have found that training with BFR optimizes protein synthesis by increasing skeletal muscle myocytes and promoting increased muscle swelling, which, in addition to being associated with protein synthesis, reduces proteolysis^{10,24,25}.

In addition to neuromuscular responses, the process of hypertrophy and increased muscle strength promoted by training with BFR is due to metabolic and endocrine responses. The metabolic stress promoted by hypoxia associated with exercise leads to the translocation of type-4 Glucose Transporter (GLUT-4), stimulating the absorption of muscle glucose²⁶. In addition, exercise with BFR provides a longer duration of metabolic acidosis, which stimulates the systemic release of the growth hormone (GH) and the consequent increased release of Insulin-1 Growth Factor (IGF-1)²³.

One study analyzed the response of low-intensity training with BFR on immune system and muscle damage parameters⁶ and found no statistically significant changes in creatine kinase (CK) and interleukin-6 (IL-6) serum concentrations. It is important to emphasize that the inflammatory markers analyzed presented values considered normal at baseline, that is, they could not be modified after intervention with physical exercises. The positive point

was that training with BFR did not induce additional inflammatory changes. In addition, among the limitations presented by the authors, the lack of control of the participants' diet stood out, a factor that may significantly contribute to the responses in the studied variables, and the last exercise session may have influenced the parameters evaluated, especially CK and IL-6, since blood collection was performed one day after the last exercise session. Depending on the subject's physical fitness level, cytokine and CK levels may remain altered for many hours after the exercise session⁶.

Karabulut et al.¹⁶ studied the response of low-intensity training with BFR on bone health¹⁶. The results indicated that training with BFR showed significant improvements in the concentration of bone health markers when compared to the group that did not exercise (bone alkaline phosphatase - 21%, C-Telopeptide - 7.6%). Training with BFR can positively affect the secretory function of endothelial cells, which may promote bone remodeling through the synthesis and release of different molecules, such as free radicals and growth factors, which may inhibit osteoclast activity and stimulate osteoblast activity^{27,28}. In addition, the increase in muscle strength itself may be associated with improvements in bone health markers²⁹.

It is noteworthy that the studies included in the present review presented some common limitations. Although the need for custom prescription of pressure application to obtain adequate BFR according to limb circumference for effective performance during training with BFR³⁰ is well documented, none of the reviewed studies presented this concern. It is possible that some studies have made this mistake because they were carried out before the publication of the study that standardized the methodology.

The methodological quality presented by studies included in the present review (median score of 17) evaluated through the Dows and Black¹⁵ scale is another important factor that should be discussed. Studies present some restriction mainly on external validity and power (all studies reached only one point of three possible in external validity and one point of five possible in power). Despite the positive results of training with BFR on different outcomes in older adults, especially hypertrophy and muscular strength, the methodological evaluation carried out leads to a cautious interpretation of the findings of studies. However, for allowing the performance of lower intensity exercises and less mechanical stress, especially in the knee joints, training with BFR may provide an interesting advantage for older adults, especially those with joint limitations¹³.

FINAL COMENTS

The results suggest that the prescription of low-intensity exercises with BFR may be an alternative to improve strength, muscle mass, functional capacity, bone health, venous compliance and peak VO_2 without generating excessive muscle damage and inflammatory response in older adults and seniors. However, it is important to note that due to the methodological quality presented by original studies, the findings should be interpreted with

caution. Thus, despite the potential benefits of training with BFR in older and seniors, future studies should aim at methodological quality, especially external validity and power, the main gaps in articles reviewed in this study.

REFERENCES

1. Singh M. Exercise and aging. *Clin Geriatr Med* 2004;20(2):201-21.
2. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107(1):139-46.
3. Paterson D. Physical activity, fitness, and gender in relation to morbidity, survival, quality of life, and independence in older age. In: Shephard R, editor. *Gender, Physical Activity, and Aging*. Boca Raton (FL): CRC Press 2002; 99-120.
4. Chodzko-Zajko W, Proctor DN, Fiatarone SM, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(7):1510-30.
5. Haykowsky MJ, Findlay JM, Ignaszewski AP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: three case reports. *Clin J Sports Med* 1996; 6(1):52-5.
6. Karabulut M, Sherk VD, Bemben DA, Bemben MG. Inflammation marker, damage marker and anabolic hormone responses to resistance training with vascular restriction in older males. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33(5):393-9.
7. Thiebaud RS, Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Kim D, Abe T, et al. The effects of elastic band resistance training combined with blood flow restriction on strength, total bone-free lean body mass and muscle thickness in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33(5):344-52.
8. Yokokawa Y, Hongo M, Urayama H, Nishimura T, Kai I. Effects of low intensity resistance exercise with vascular occlusion on physical function in healthy elderly people. *Biosci Trends* 2008;2(3):117-23.
9. Vechin FC, Libardi CA, Conceição MS, Damas FR, Lixandri ME, Berton RP, Tricoli VA. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *J Strength Cond Res* 2015;29(4):1071-76.
10. Yasuda T, Fukumura K, Uchiida Y, Koshi H, Iida H, Masamune K, et al. Effects of low-load, elastic band resistance training combined with blood flow restriction on muscle size and arterial stiffness in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(8):950-8.
11. Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T, Bemben MG. Blood flow restriction pressure recommendations: the hormesis hypothesis. *Med Hypotheses* 2014;82(5):623-6.
12. Abe T, Sakamaki M, Fujita S, Ozaki H, Sugaya M, Sato Y, et al. Effects of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in older adults. *J Geriatr Phys Ther* 2010;33(1):34-40.
13. Libardi CA, Chacon-Mikahil MPT, Cavaglieri CR, Tricoli V, Roschel H, Vechin FC, et al. Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. *Int J Sports Med* 2015;36(5):395-9.
14. Loenneke JP, Wilson JM, Marin PJ, Zourdos MC, Bemben MG. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(5):1849-59.
15. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(6):377-84.
16. Karabulut M, Bemben DA, Sherk VD, Anderson MA, Abe T, Bemben MG. Effects of high-intensity resistance training and low-intensity resistance training with vascular restriction on bone markers in older men. *Eur J Appl Physiol* 2011;108(11):1659-67.

17. Patterson SD, Ferguson RA. Enhancing strength and postocclusive calf blood flow in older people with training with blood-flow restriction. *J Aging Phys Act* 2011;19(3):201-13.
18. Iida H, Nakajima T, Kurano M, Yasuda T, Sakamaki M, Sato Y, et al. Effects of walking with blood flow restriction on limb venous compliance in elderly subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011;31(6):472-6.
19. Karabulut M, Abe T, Sato Y, Bemben MG. The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(1):147-55.
20. Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, Matsumoto T, Kamiya K, Kato M, et al. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(4):749-57.
21. Karabulut M, Abe T, Sato Y, Bemben MG. Overview of neuromuscular adaptations of skeletal muscle to KAATSU training. *Int J Kaatsu Train Res* 2007; 3(1):1-9.
22. Moritani T, Sherman WM, Shibata M, Matsumoto T, Shinohara M. Oxygen availability and motor unit activity in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992; 64(6):552-6.
23. Pope ZK, Willardson JM, Schoenfeld. Exercise and blood flow restriction. *J Strength Cond Res* 2013; 27(10):2914-26.
24. Keller U, Szinnai G, Bilz S, Berneis K. Effects of changes in hydration on protein, glucose and lipid metabolism in man: impact on health. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):69-74.
25. Millar ID, Barber MC, Lomax MA, Travers MT, Shennan DB. Mammary protein synthesis is acutely regulated by the cellular hydration state. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(2):351-5.
26. Fluckey, JD, Ploug, T, and Galbo, H. Mechanisms associated with hypoxia and contraction-mediated glucose transport in muscle are fibre-dependent. *Acta Physiol Scand* 1999;167(1):83-7.
27. Parfitt AM. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone* 2000;26(4):319-23.
28. McCarthy I. The physiology of bone blood flow: a review. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(3):4-9.
29. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001;262(4):398-419.
30. Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, Thibaud RS, Abe T, Larson RD, et al. Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation. *Muscle Nerve* 2015;51(5):713-21.

CORRESPONDING AUTHOR

Corresponding Author
 Rodrigo Kohn Cardoso
 Rua Luis de Camões, 625 – CEP
 96055-630
 Pelotas/RS – Brasil
 E-mail: rodrigokohn21@yahoo.com.br

4- Matéria à imprensa

Estudo demonstra os benefícios do exercício física em pacientes com doença renal Crônica em hemodiálise

Pesquisa realizada pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise evidenciou que pacientes que praticam exercício físico apresentaram melhora nas condições de saúde. Este estudo fez parte do Doutorado em Educação Física do professor Rodrigo Kohn Cardoso, orientado pelos professores Airton José Rombaldi e Fabrício Boscolo Del Vecchio e contou com a parceria e orientação técnica dos professores Maristela Bohlke, Franklin Correa Barcellos e Jean Pierre Oses, da Universidade Católica de Pelotas.

O estudo incluiu 66 pacientes atendidos pelo Centro de Referência em Nefrologia do Hospital Universitário São Francisco de Paula. Os pacientes foram divididos em três grupos: um grupo que manteve suas atividades habituais, sendo considerado como grupo controle; um grupo que realizou exercício no cicloergômetro; e um grupo que realizou exercício no cicloergômetro com restrição parcial do fluxo sanguíneo. O treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo é um método de treinamento que consiste na aplicação de bandas pressurizáveis nas raízes dos membros exercitados com o intuito de reduzir parcialmente o fluxo sanguíneo a fim de promover alterações fisiológicas importantes, possibilitando que a prática de exercícios de baixa/moderada intensidade promovam resultados semelhantes aos de intensidade elevada.

Os exercícios foram realizados por 20 minutos, três vezes por semana durante as sessões de hemodiálise. Os pacientes que praticaram exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo apresentaram melhora na capacidade funcional, medida através do teste de caminhada de seis minutos, e no perfil inflamatório, pois houve redução de 33% nos níveis sistêmicos de fator de necrose tumoral (TNF- α) – importante marcador de inflamação –, o que não foi observado entre os pacientes que se exercitaram sem restrição parcial do fluxo sanguíneo e que não se exercitaram (grupo controle). A associação entre o exercício com restrição parcial do fluxo sanguíneo, o aumento da capacidade funcional e melhora no perfil inflamatório sugerem um efeito positivo deste método de treinamento na saúde geral dos pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico.