

A eficiência e segurança na implementação de protocolos de exercícios físicos como tratamento não medicamentoso para pacientes renais crônicos em hemodiálise e as dificuldades de implementação na prática clínica: uma revisão integrativa

The efficiency and safety in the implementation of physical exercise protocols as a non-drug treatment for chronic renal patients on hemodialysis and the difficulties of implementation in clinical practice: an integrative review

La eficiencia y seguridad en la implementación de protocolos de ejercicio físico como tratamiento no farmacológico para pacientes renales crónicos en hemodiálisis y las dificultades de implementación en la práctica clínica: una revisión integradora

Recebido: 06/12/2021 | Revisado: 11/12/2021 | Aceito: 12/12/2021 | Publicado: 21/12/2021

Milton Rocha Uchoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-8843>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: uchoa.milton@gmail.com

Ana Letícia Oliveira Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2343-8641>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: ana95.leticia@gmail.com

Thaís Bronzo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4382-9524>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: thais.bronzo@gmail.com

Millena de Mikely Pereira Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5359-8697>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: mmp.brito@discente.ufma.br

Luís Felipe Castro Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8597-1329>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: luisfelipecastroaraujo@gmail.com

Maurício Bruno da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8621>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: mbc.correa@discente.ufma.br

Érica Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7617-7441>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: erica.rodrigues@discente.ufma.br

Gabriel Santos de Castro Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-6837>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: gsc.lima@discente.ufma.br

Flaviana Santos de Sousa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5359-3530>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: flaviana.silva@discente.ufma.br

Giérisson Brenno Borges Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2251-358X>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: gbb.lima@discente.ufma.br

Sueli de Souza Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-7324>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: scsueli@gmail.com

Carlos Eduardo Neves Amorim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-2503>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: amorim.carlos@ufma.br

Resumo

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal progressiva com taxa de filtração glomerular diminuída por mais de três meses. em sua fase mais avançada, é denominada de insuficiência renal crônica em fase terminal. Nesta fase, os pacientes têm indicação de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal. A DRC traz consigo várias comorbidades como a anemia, estado inflamatório crônico, hipertensão, diabetes, uremia crônica. O papel anti-inflamatório da prática regular de exercícios físicos tem correlação íntima com a diminuição na progressão da DRC e também com o prognóstico dos pacientes. Esse estudo visa estabelecer os efeitos e a segurança da prática regular de exercícios físicos no prognóstico de pacientes com doença renal crônica. Trata-se de uma revisão integrativa que utilizou a consulta nas bases de dados eletrônicas SCIELO, PUBMED e LILACS, em setembro de 2021, utilizando os seguintes critérios prévios: data de publicação de 01 de janeiro de 2016 a 30 de setembro de 2021; idioma inglês; descritores incluídos no título e/ou resumo – exercício (exercise), hemodiálise (haemodialysis) e doença renal crônica (chronic kidney disease), texto gratuito, devendo serem selecionados apenas ensaios clínicos randomizados. Os resultados evidenciaram uma melhora significativa na modulação de biomarcadores inflamatórios, Kt/V, força muscular, reserva cardiorrespiratória, padrão de sono e comportamentos promotores de saúde. Com base nos resultados deste estudo, o programa de EF intradialítico mostrou-se eficiente e de aplicabilidade factível. Mesmo o exercício de baixa intensidade, inclusive de forma passiva, teve impactos positivos sobre a qualidade de vida e saúde destes indivíduos.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Hemodiálise; Exercícios físicos.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive kidney injury with a decreased glomerular filtration rate for more than three months. in its more advanced stage, it is called end-stage chronic renal failure. At this stage, patients are indicated for renal replacement therapy (RRT) or kidney transplantation. CKD brings with it several comorbidities such as anemia, chronic inflammatory state, hypertension, diabetes, chronic uremia. The anti-inflammatory role of regular physical exercise is closely correlated with the decrease in the progression of CKD and also with the patients' prognosis. This study aims to establish the effects and safety of regular physical exercise on the prognosis of patients with chronic kidney disease. This is an integrative review that used the consultation in the SCIELO, PUBMED and LILACS electronic databases, in September 2021, using the following previous criteria: publication date from January 1, 2016 to September 30, 2021; English language; descriptors included in the title and/or abstract – exercise (exercise), hemodialysis (haemodialysis) and chronic kidney disease (chronic kidney disease), free text, and only randomized clinical trials should be selected. The results showed a significant improvement in the modulation of inflammatory biomarkers, Kt/V, muscle strength, cardiorespiratory reserve, sleep pattern and health-promoting behaviors. Based on the results of this study, the intradialytic PE program proved to be efficient and feasible to apply. Even low-intensity exercise, even passively, had positive impacts on the quality of life and health of these individuals.

Keywords: Chronic kidney disease; Hemodialysis; Physical exercise.

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es una lesión renal progresiva con una tasa de filtración glomerular disminuida durante más de tres meses. Su progresión se denomina insuficiencia renal crónica terminal. En esta etapa, los pacientes están indicados para terapia de reemplazo renal (TRS) o trasplante de riñón. La ERC se relaciona con anemia, estado inflamatorio crónico, hipertensión, diabetes, uremia crónica. El papel antiinflamatorio del ejercicio físico está estrechamente relacionado con la disminución de la progresión de la ERC y también con el pronóstico de los pacientes. Este estudio tiene como objetivo establecer los efectos y la seguridad del ejercicio físico regular en el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica. Se trata de una revisión integradora que utilizó la consulta en las bases de datos electrónicas SCIELO, PUBMED y LILACS, en septiembre de 2021, utilizando los siguientes criterios previos: fecha de publicación entre enero de 2016 y septiembre de 2021; Idioma Inglés; Se deben seleccionar descriptores incluidos en el título y / o resumen: ejercicio (ejercicio), hemodiálisis (hemodiálisis) y enfermedad renal crónica (enfermedad renal crónica), texto libre y solo ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados mostraron una mejora significativa en los biomarcadores inflamatorios, Kt / V, fuerza muscular, reserva cardiorrespiratoria, patrón de sueño y comportamientos. Con base en los resultados de este estudio, el programa de EF intradialítica demostró ser eficiente y factible. Incluso el ejercicio de baja intensidad, incluso de forma pasiva, tuvo un impacto positivo en la calidad de vida y la salud de estas personas.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; Hemodiálisis; Ejercicio físico.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal progressiva com taxa de filtração glomerular estimada eTFG (< 60 ml / min / 1,73m²) e condição clínica irreversível da função dos rins (albuminúria ≥ 30 mg / 24h), em sua fase mais

avançada, é denominada de insuficiência renal crônica em fase terminal. Nesta fase, os pacientes têm indicação de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal. (McGregor et al., 2018).

Nas últimas décadas, a DRC tem se caracterizado como um importante problema de saúde pública. Estima-se que cerca de 90% dos atendimentos dialíticos sejam realizados em unidades vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) (Silva et al., 2016). Neste contexto, os gastos com diálise e transplantes renais no Brasil ultrapassam o valor de 2 bilhões de reais com TRS (cerca de 200 milhões com transplante renal e 2 bilhões com diálise), por ano. (Alcalde & Kirsztajn, 2018).

A estimativa mundial de pacientes em diálise crônica tem crescido exponencialmente, de 405 pmp (por milhão da população) em 2009 para 640 pmp em 2018, representando um aumento absoluto de 58%, isto significa um aumento médio de 6,4% ao ano. No Brasil entretanto, podemos estimar que o quantitativo de novos pacientes em diálise em 2018 foi de 42.546, revelando um aumento de 54,1% em relação a 2009 (Neves et al., 2020).

A DRC traz consigo várias comorbidades como a anemia, que é uma complicação comum caracterizada por baixos níveis de hemoglobina na circulação sanguínea e tem sido comumente associada a pessoas idosas com doença renal em estágio terminal (DRET). O mecanismo pode ser explicado por uma taxa de filtração glomerular diminuída levando a uma produção inadequada de eritropoietina para eritropoiese e, conseqüente, deficiência de ferro. Já se sabe que pessoas com DRET apresentam baixa disponibilidade de ferro e acúmulo de substâncias com alta toxicidade que inibem a eritropoiese. Dessa forma, não tratar a anemia provavelmente danificam outros tecidos, como o coração e o cérebro, aumentando o risco cardíaco e diminuindo o estado funcional em idosos com DRET (Figueredo et al., 2018).

Outro fator que tem relação íntima com a anemia é o estado inflamatório crônico, que é uma das complicações mais comuns no DRC. As citocinas pró-inflamatórias também inibem a eritropoiese em estado basal, e estimulam um aumento da expressão e concentração de hepcidina (peptídeo relacionado com o controle do metabolismo do ferro), responsável por diminuir a disponibilidade do ferro e, assim, agravar a anemia. (Moura et al., 2020).

Ainda sobre o estado inflamatório dos pacientes podemos citar que a obesidade, que produz estado inflamatório crônico, é um outro fator de risco estabelecido para o desenvolvimento e progressão da doença renal crônica (DRC). O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que libera várias proteínas bioativas denominadas adipocinas, que desempenham papéis importantes na modulação da resistência à insulina, inflamação e disfunção endotelial. (Aydemir et al., 2020). Algumas adipocinas, como leptina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) -1, têm sido implicadas na patogênese do diabetes e doenças renais relacionadas à obesidade e progressão da DRC. Em contrapartida, outras adipocinas, como no exemplo da adiponectina podem exercer efeitos antiinflamatórios e renoprotetores. (Aydemir et al., 2020).

Neste contexto clínico, o papel antiinflamatório da prática regular de exercícios físicos tem correlação íntima com a diminuição na progressão da DRC e também com o prognóstico dos pacientes (Corrêa et al., 2020).

Um dos principais empecilhos para a implementação de um programa supervisionado de exercícios é que existe uma redução drástica da capacidade de execução do exercício associado à insuficiência renal crônica (DRC) que é uma consequência inevitável da hipertensão, uremia crônica e inflamação sistêmica de baixo grau (McGregor et al., 2018). Com a hemodiálise de manutenção, a capacidade funcional é ainda mais comprometida devido à fadiga e inatividade (Jeong et al., 2019). Mudanças estruturais e funcionais do sistema cardiovascular e do músculo esquelético decorrentes da lesão renal crônica contribuem para uma diminuição da capacidade funcional que gira em torno de 50-60% do normal. Conseqüentemente, as atividades da vida diária são reduzidas e a qualidade de vida tende a diminuir (McGregor et al., 2018).

Essas anormalidades na estrutura e função muscular, como diminuição da força e resistência, são achados clínicos comuns em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET). Essas alterações são determinadas por fatores associados

à progressão da DRET e ao tratamento de hemodiálise que leva a uma contribuição para o desperdício de energia proteica e miopatia urêmica. (Figueiredo et al., 2018)

Com isso é possível, através de estudos, identificar que a iniciativa da inclusão de exercícios físicos durante a HD é uma ótima alternativa, já que o exercício físico tem a capacidade de influenciar em aspectos sociais, psicológicos e fisiológicos, promovendo inúmeros benefícios à saúde, bem como nos sistemas endócrino, nervoso e variáveis antropométricas. Os exercícios de alongamento, isotônicos, aeróbicos, diminuem os tempos de repouso, consequentemente será um indivíduo mais ativo (Silva, 2019).

A aplicação do exercício, bem como o período é fundamental, por conta dos benefícios gerados. Quando aplicados durante a HD melhoram a eficiência dialítica - ativando a circulação estagnada, diminuindo o efeito rebote, melhorando a eficiência do processo dialítico, aumentando a oxigenação. Além dos efeitos vasodilatadores, interfere positivamente na melhora da qualidade do sono. Conclui-se que o exercício físico terá o papel de diminuição da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com DRC, aumento da sobrevida, e a qualidade de vida, além das contribuições geradas no sistema imune, agindo na ação das células leucocitárias, marcadores plasmáticos de inflamação (IL- 6 e IL-10). O exercício físico para a população com DRC tem se demonstrado mandatório. (Moura et al., 2020).

Tendo isso em vista, uma revisão recente da Cochrane relatou uma infinidade de benefícios do exercício regular para essa população, incluindo melhorias para a saúde cardiovascular. (Nascimento & Araújo, 2019). Acredita-se que o chamado efeito "anti-inflamatório" do exercício regular desempenhe um papel fundamental por meio vários mecanismos diferentes que se concentram em uma resposta adaptativa crônica a eventos pró-inflamatórios transitórios repetidos durante e após sessões de exercícios agudos. (Martin et al., 2018). Portanto, esse estudo visa estabelecer os efeitos e a segurança da prática regular de exercícios físicos no prognóstico de pacientes com doença renal crônica.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A revisão integrativa, por se tratar de um método criterioso e de natureza ampla, visa identificar o conhecimento produzido sobre determinado tema. Além disso, fornece informações suficientes sobre o tema pesquisado, direcionando para a definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica, resultando em contribuições significativas para a ciência e para a prática clínica (Sousa et al., 2017; Martins et al., 2018).

Inicialmente houve a elaboração do principal conceito norteador da pesquisa: "Quais os efeitos e segurança do exercício físico intradialítico e as possíveis barreiras na sua implementação?". A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Publicações Médicas (PUBMED) e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As referências que preencheram os critérios de inclusão foram avaliadas com relação ao conteúdo publicado e estrutura do trabalho. A seleção dos descritores foi feita mediante consulta aos Descritores de Assunto em Ciências da Saúde (DECs), mediante o cruzamento dos seguintes descritores: "Exercício" (descritor 1); "Hemodiálise" (descritor 2); e, "Doença Renal Crônica" (descritor 3), e suas respectivas traduções para o inglês: "*Exercise*" (descritor 4), "*Haemodialysis*" (descritor 5) e, "*Chronic Kidney Disease*" (descritor 6). Utilizou-se os seguintes critérios prévios: data de publicação entre 01 de janeiro de 2016 e 30 de setembro de 2021; idioma inglês; texto gratuito, sendo selecionados apenas ensaios clínicos randomizados.

Para a seleção dos estudos, inicialmente, foram analisados os títulos e resumos na tentativa de encontrar os critérios de inclusão/exclusão previamente determinados e, caso não possuíssem as informações necessárias, seriam lidos na íntegra, verificando se continham as informações que atendam os seguintes critérios de inclusão: estudos com participantes adultos entre 18 e 75 anos, de ambos os sexos e sem distinção étnica, portadores de doença renal crônica (DRC) em tratamento de

hemodiálise (HD) por um tempo superior a três meses, utilização exclusiva de protocolo de exercícios definidos (resistidos ou de *endurance*) em estudos experimentais randomizados controlados, que avaliaram os efeitos da prática regular de exercício durante a HD no prognóstico e na saúde dos pacientes.

Foram utilizados etapas e descritores em categorias para a seleção dos artigos nas bases de dados, conforme a seguir: 1) LILACS: a) “exercício” e “hemodiálise”; b) “exercício” e “doença renal crônica”; c) “hemodiálise” e “doença renal crônica”; d) “exercício” e “hemodiálise” e “doença renal crônica”; e) “exercice” and “haemodialysis”; f) “exercice” and “chronic kidney disease”; g) “haemodialysis” and “chronic kidney disease”; h) “exercice” and “haemodialysis” and “chronic kidney disease”; 2) PUBMED: a) “exercise” and “haemodialysis”; b) “exercise” and “chronic kidney disease”; c) “haemodialysis” and “chronic kidney disease”; d) “exercise” and “haemodialysis” and “chronic kidney disease”, sendo feito rodada diferente em virtude da ausência de resultados na língua portuguesa; e 3) SCIELO: a) “exercício” e “hemodiálise”; b) “exercise” and “chronic kidney disease”; c) “haemodialysis” and “chronic kidney disease”, sendo feito rodada diferente em virtude da ausência de resultados com o esquematizado para as bases anteriores.

Para a avaliação dos artigos selecionados, elaborou-se um instrumento sistemático baseado no diagrama flow (Page et al., 2021) para a coleta das informações de forma independente por dois autores, visando responder à questão norteadora do estudo, no qual os dados relevantes foram dispostos em uma tabela contendo a referência do autor, amostra, tipo de intervenção e resultados obtidos por eles. As discrepâncias existentes na escolha dos artigos foram discutidas entre os autores do presente trabalho.

Os dados obtidos foram analisados de forma sistemática através da ordenação, classificação, análise final e tabulação dos artigos. Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica, este estudo não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, fundamentando-se nas diretrizes e normas regulamentadoras estabelecidas nas resoluções n° 466/2012 e 580/2018 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

3. Resultados

A combinação entre os descritores no processo de busca resultou, inicialmente, em 2819 artigos. Os achados estão estabelecidos na Tabela 1.

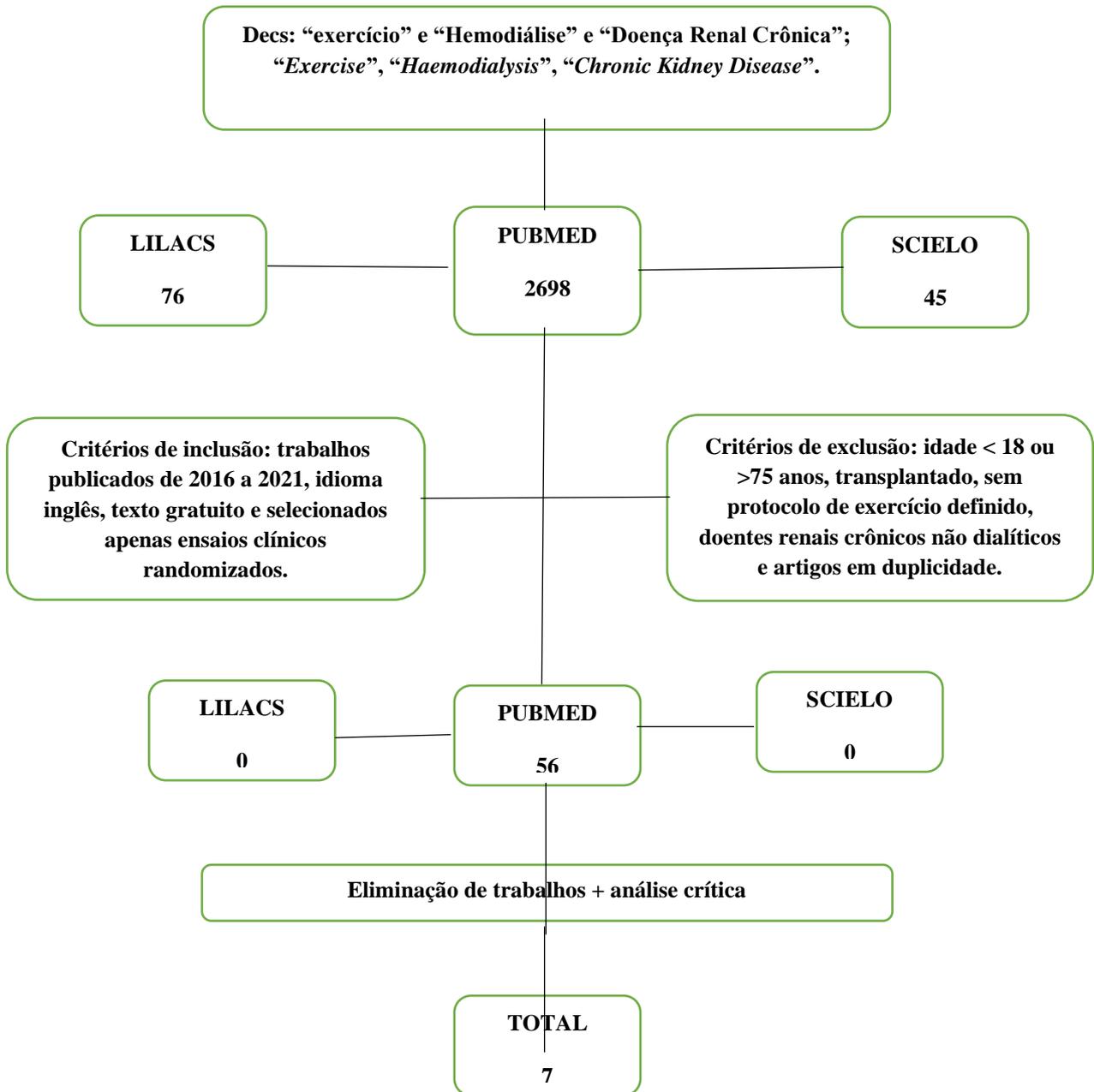
Tabela 1. Disposição do número de artigos conforme arranjos dos descritores utilizados na pesquisa em base de dados.

Combinação de descritores	LILACS	PUBMED	SCIELO
1 E 2	5	-	-
1 E 3	3	-	13
2 E 3	7	-	-
1 E 2 E 3	6	-	-
4 AND 5	8	703	3
4 AND 6	17	1301	27
5 AND 6	22	649	2
4 AND 5 AND 6	8	45	-
Total	76	2698	45

Legenda: “Exercício” (descritor 1); “Hemodiálise” (descritor 2); e, “Doença Renal Crônica” (descritor 3), e suas respectivas traduções para o inglês: “*Exercise*” (descritor 4), “*Haemodialysis*” (descritor 5) e, “*Chronic Kidney Disease*” (descritor 6). Fonte: Autores. Dados obtidos nas bases de dados LILACS, PUBMED e SCIELO.

Após a leitura e análise dos artigos encontrados, eliminando-se a duplicidade dos mesmos, atendendo aos critérios de inclusão e de exclusão e a análise crítica, obteve-se uma amostra final de 7 publicações que atenderam ao conceito norteador do estudo (Figura 1). Tais trabalhos avaliaram os efeitos de diferentes programas de exercício físico intradiálitico: 2 aeróbios, 1 resistido, 1 de treinamento muscular inspiratório, 3 comparativos (1 aeróbio e treinamento com bandas elásticas, 1 treinamento com e sem restrição de fluxo sanguíneo e 1 de estimulação elétrica muscular de baixa frequência). Todos os dados relevantes do trabalho foram sintetizados em um quadro para melhor visualização da catalogação (Quadro 1).

Figura 1. Processo de busca e análise dos trabalhos, baseado no diagrama flow de revisão PRISMA 2020 (PAGE et al., 2020).



Fonte: Autores.

Quadro1. Síntese dos artigos publicados nesta revisão integrativa.

Referência	Título	Amostra	Tipo de Intervenção	Resultados
PALUCHAMY et al, 2017.	<i>Effectiveness of intradialytic exercise on dialysis adequacy, physiological parameters, biochemical markers and quality of life</i>	20 pacientes (18H e 2M) em HD, 10 no Grupo Controle e 10 no Grupo Experimental	Cicloergômetro de 10 a 15min/dia 3x/semana durante 12 semanas	A intervenção de exercício intradialítico prescrita melhora Kt/V, creatinina sérica, uréia sérica, potássio sérico, fósforo e qualidade de vida sem efeitos adversos.
FIGUEIREDO et al, 2018.	<i>Effects of the inspiratory muscle training and aerobic training on respiratory and functional parameters, inflammatory biomarkers, redox status and quality of life in hemodialysis patients</i>	37 foram randomizados (11 no grupo IMT, 13 no grupo AT e 13 no grupo CT)	Treinamento Muscular Inspiratório (TMI), Treinamento Aeróbico (TA) ou Treinamento Combinado (TC) 3x/semana durante 8 semanas ou 24 sessões.	Melhora da capacidade funcional, força de membros inferiores e modulação de biomarcadores inflamatórios
MCGREGOR et al, 2018.	<i>Feasibility and effects of intradialytic low-frequency electrical muscle stimulation and cycle training</i>	64 pacientes estáveis em HD, 38 homens e 26 mulheres	Estimulação elétrica muscular de baixa frequência (LF-EMS) ou ciclismo intra-dialítico 3x/semana durante 10 semanas.	LF-EMS intra-dialítico ou ciclismo melhoraram a reserva cardiorrespiratória e a força muscular.
DASHTIDEHKORDI et al, 2019.	<i>Exercise during hemodialysis and health promoting behaviors</i>	60 pacientes em HD, 30 no GC e 30 no GTBE	Treinamento com cicloergômetro 3x/semana durante 8 semanas	Bicicleta ergométrica durante a hemodiálise pode promover comportamentos promotores de saúde.
RHEE et al, 2019.	<i>Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients</i>	22 pacientes em HD, 9 homens e 13 mulheres	Treinamento aeróbico e Treinamento com bandas elásticas 3x/semana durante 6 meses	Melhorias na força muscular das costas, flexibilidade do tronco anteroposterior, flexão do cotovelo, teste sentar para ficar de pé e teste de caminhada de 6 minutos.

CORRÊA et al, 2020.	<i>Resistance training improves sleep quality, redox balance and inflammatory profile in maintenance hemodialysis patients</i>	55 pacientes em HD, 25 no GC e 30 no GTR	Programa de treinamento resistido periodizado estruturado em sessões de 50 min, 3x/semana durante 12 semanas.	Melhora no padrão de sono, redox, perfis inflamatórios, biomarcadores da função endotelial e força muscular.
CLARKSON et al, 2020.	<i>Hemodynamic and perceptual responses to blood flow-restricted exercise among patients undergoing dialysis</i>	10 pacientes em HD, 7 homens e 3 mulheres	Condição I: 2 sessões (10 min) de ciclismo irrestrito durante a HD; Condição II: sessões de ciclismo com restrição de fluxo sanguíneo durante a hemodiálise em 2 dias separados; Condição III: 2 sessões de ciclismo com restrição de fluxo sanguíneo durante 2 sessões de hemodiálise.	O treinamento aeróbico c/ restrição do fluxo pode ser eficaz/eficiente para pacientes intradialíticos devido a segurança, melhora das funções orgânicas e condicionamento geral.

Fonte: Autores.

O tamanho da amostra variou entre 20 e 64 participantes em 6 dos estudos (~85%), apenas uma única discrepância em relação a amostra que foi o estudo de Clarkson et al (2020) que investigaram unicamente 10 pacientes. Com uma amostra total de 268 pacientes nos 7 estudos. Todos os autores consideraram excludentes os distúrbios cardiovasculares, pulmonares, musculoesqueléticos, instabilidade hemodinâmica e quaisquer limitações neurológicas.

Os estudos que utilizaram unicamente o treinamento aeróbico alcançaram resultados semelhantes e complementares como melhorias em comportamentos promotores de saúde: nutrição, atividade física, controle do estresse, relações interpessoais. O escore médio de comportamentos promotores de saúde ($P = 0,005$) e suas áreas, exceto para as áreas de responsabilidade ($P = 0,052$) e espiritualidade ($P = 0,211$), foi significativamente diferente entre os dois grupos após a intervenção ($p < 0,05$) (Dashtidehkordi et al., 2019). Além disso foi relatado por Paluchamy et al (2019) que o exercício aeróbico intradialítico melhora não só a qualidade de vida como atua também na redução da creatinina sérica, ureia sérica, potássio sérico e fosfato sérico diretamente relacionados à função renal.

O estudo com exercício físico resistido, realizado por Corrêa et al (2020), evidenciou uma mudança no padrão da hemoglobina, em que o grupo controle viu uma diminuição acentuada do pré para o pós-intervenção ($p = 0,0054$). O grupo de treinamento resistido diminuiu a ferritina ao longo do tempo ($p = 0,0071$). Foi comprovado também uma melhora no tempo total de sono e na eficiência do mesmo no grupo de treinamento resistido (TR) (grupo de tratamento) em comparação com o pré-treinamento e o grupo CTL ($p < 0,05$). Para mais, houve uma interação grupo \times tempo significativa para perfis redox e inflamatórios. TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) e TNF- α diminuíram, enquanto a capacidade antioxidante total (equivalente Trolox) e IL-10 aumentaram no GTR no pós-treinamento em comparação com o pré-treinamento e grupo CTL ($p < 0,0001$). Por fim, nesse mesmo estudo os participantes do GTR aumentaram NO (óxido nítrico) e ADMA (dimetilarginina assimétrica) diminuiu quando comparado ao pré-treinamento e CTL grupo, demonstrando uma interação significativa de grupo \times tempo ($p < 0,0001$). O grupo CTL aumentou em ADMA através do tempo ($p < 0,0001$).

Figueredo et al (2018) trouxeram resultados interessantes após a utilização do treinamento muscular inspiratório em

comparação ao treinamento aeróbio (TA) e grupo controle. Este estudo evidencia um aumento da força muscular inspiratória, capacidade funcional e força dos membros inferiores em 16 semanas, em comparação com a linha de base e 8 semanas. A P_{Imáx} aumentou 34,5 cmH₂O (IC95% 22,4– 46,7) após TMI (8 semanas a 16 semanas). Este aumento foi semelhante ($p = 0,06$) ao TA e grupo CTL (18,5 cmH₂O (IC95% 9,9-27,0) e 26,9 cmH₂O (IC95% 17,2-36,7), respectivamente). Reduções nos níveis plasmáticos de sTNFR2 foram encontrados após as intervenções em todos os grupos, quando comparados com a linha de base e 8 semanas ($p < 0,001$). As reduções no sTNFR2 plasmático foram de 0,8 ng / dL (IC95% 0,3-1,3), 0,5 ng / dL (IC95% 0,2-0,8) e 0,7 ng / dL (IC95% 0,5-1,1) após IMT, AT e CT, respectivamente ($p = 0,393$).

Dentro do escopo dos artigos comparativos, Rhee et al (2019) evidenciaram melhorias significativas na força muscular das costas, flexibilidade do tronco para a frente, flexibilidade do tronco para trás, flexão do cotovelo, teste de sentar e levantar e teste de caminhada de 6 minutos ($p < 0,01$) ao longo do tempo. Para força de preensão, o valor médio do mês 6 foi aumentado em comparação com os valores dos meses 0 e 3. À medida que o exercício progredia, a diminuição da pressão arterial durante o exercício melhorava gradualmente, especialmente na pressão arterial sistólica.

Outro estudo utilizando o treinamento físico intradialítico em três condições (condição I: 2 sessões (10 min) de ciclismo irrestrito durante a HD; Condição II: sessões de ciclismo com restrição de fluxo sanguíneo durante a hemodiálise em 2 dias separados; Condição III: 2 sessões de ciclismo com restrição de fluxo sanguíneo durante 2 sessões de hemodiálise) mostrou uma alteração na frequência cardíaca e pressão arterial durante os treinamentos com posterior melhora dos parâmetros após período de recuperação, evidenciando assim segurança da modalidade para o público em questão (Clarkson et al., 2020).

O estudo que visava avaliar a viabilidade e eficácia do LF-SEM (estimulação muscular elétrica de baixa frequência) intra-dialítico vs. ciclismo mostrou que o LF-EMS intra-dialítico e o ciclismo foram viáveis e bem tolerados (9% e 5% de intolerância, respectivamente, $P = 0,9$). Às 10 semanas, reserva cardiorrespiratória (VO₂) (Diferença vs. controle: LF-EMS +2,0 [IC 95%, 0,3 a 3,7] ml.kg .min , $P = 0,02$ e ciclismo +3,0 [IC 95%, 1,2 a 4,7] ml.kg .min , $P = 0,001$) e força da perna (Diferença vs. controle: LF-EMS, +94 [IC 95%, 35,6 a 152,3] N , $P = 0,002$ e ciclismo, +65,1 [IC95%, 6,4 a 123,8] N , $P = 0,002$) foram melhorados. A estrutura e função arterial não foram afetadas (Mcgregor et al., 2018).

4. Discussão

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia. O exercício é um subconjunto da atividade física planejada, estruturada e repetitiva realizada com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física (TING *et al.*, 2015). O exercício pode ser subdividido em exercícios resistidos (pesos, faixas) e exercícios aeróbicos (por exemplo, cicloergômetros) (Thompson *et al.*, 2019).

A relação da doença renal crônica (DRC) com a capacidade reduzida de exercício é uma consequência da exposição sustentada a estados de hipertensão, uremia crônica e inflamação sistêmica de baixo grau. Nos DRC em hemodiálise, a capacidade funcional é ainda mais comprometida devido à fadiga e inatividade (Mcgregor *et al.*, 2018). Thangarasa et al (2018) relatou que os aumentos nos níveis de atividade, autorrelatados ou medidos com um acelerômetro, foram associados a um risco reduzido de morte em pacientes com DRC tratados com HD, corroborando com os achados de Salhab et al., (2019).

Pacientes com outras doenças crônicas demonstraram se beneficiar da participação em programas de exercícios de resistência com aumentos de força, massa muscular e aptidão cardiovascular (Matsuzawa *et al.*, 2012). O exercício aeróbico tem sido associado a melhorias na autoestima, qualidade de vida, condicionamento aeróbico e porcentagem de gordura corporal. O exercício também demonstrou diminuir o risco de depressão, um problema que existe para cerca de 25% dos pacientes com DRC em estágio terminal (Viana *et al.*, 2019). Finalmente, os exercícios também podem melhorar o controle

glicêmico, a pressão arterial e os níveis de triglicérides séricos, o que pode diminuir cumulativamente o risco de doenças cardiovasculares (Thompson *et al.*, 2019).

Dessa forma, os artigos selecionados para esta revisão integrativa são unânimes quanto à segurança e eficiência do exercício físico intradialítico. Dados obtidos através de algumas meta-análises corroboram com nossos resultados evidenciando não só os níveis altíssimos de segurança para realização do exercício intradialítico (mínimos efeitos colaterais relacionados ao exercício), como também na melhora das doenças cardiovasculares (função cardíaca, níveis pressóricos), no Kt/V que é um marcador da qualidade da diálise, na qualidade de vida, na capacidade funcional, em reduzir níveis de estresse, ansiedade e depressão, no aumento da força e resistência muscular (Thompson *et al.*, 2019; Salhab *et al.*, 2019; Thangarasa *et al.*, 2018; Kirkman *et al.*, 2019; Clarkson *et al.*, 2019; Ferreira *et al.*, 2019; Lu, Wang e Lu, 2019).

Apesar das diretrizes recomendando nefrologistas encorajarem os pacientes com DRC terminal tratados com diálise a aumentar seus níveis de atividade, isso raramente é feito (Thangarasa *et al.*, 2018).

Neste contexto, um ponto que precisa ser discutido é sobre as barreiras para a implementação do exercício intradialítico, tendo em vista que o mesmo traz consigo um corpo robusto de evidências atestando sua eficiência e segurança. Para tal, Ghafourifard *et al.* (2021), por meio da escala de benefícios e barreiras percebidos pelo paciente em diálise (DPEBBS) e da versão curta de qualidade de vida para doença renal (KDQOL-SF), concluíram que mesmo os pacientes tendo uma percepção positiva do exercício, a maioria deles não os pratica, principalmente por cansaço, fadiga muscular e medo de lesão na fístula arteriovenosa.

Além disso, no Brasil, um estudo de 2021, realizado em 261 unidades de diálises, elencou algumas outras barreiras na implementação e manutenção do exercício intradialítico. Tais como: baixa aderência dos pacientes, resistência dos profissionais, falta de conhecimento na área, falta de uma regulamentação que exija a presença de um profissional para realização das atividades, falta de recursos, falta de colaboração com instituições de ensino, falta de equipamento (Barros *et al.*, 2021). O que, de modo geral, corrobora com os achados de Parker *et al.* (2021), contudo os autores destacam ainda que, quando um profissional do exercício está inserido na clínica de diálise, a adesão dos pacientes aumenta mais que duas vezes.

Um ponto percebido durante a análise dos artigos é o volume de estudos referentes a exercícios intradialíticos em comparação com os exercícios físicos como terapia adjuvante em outras doenças, como por exemplo nas doenças cardiovasculares (DCV). Talvez a quantidade de estudos reduzidos possa ser um dos fatores que levam ao desconhecimento dos benefícios do exercício físico no renal crônico (dialítico ou não) por profissionais que tratam desses pacientes.

Desse modo, é de suma importância aumentar o conhecimento dos profissionais da saúde frente ao exercício, aumentar a disposição dos pacientes em mudar hábitos, modificar seus atuais comportamentos de exercício, manter novos comportamentos adquiridos, alinhar modalidade com objetivos e interesses pessoais, capacitar os profissionais que atuam com exercício físico nos serviços de hemodiálise para uma visão técnica e mais humanizada (Clarke, Jhamb & Bennett, 2019).

Nesse sentido, uma abordagem interprofissional é uma condição indispensável ao exercício físico intradialítico. O modelo de atenção multidisciplinar (MAM) tornou-se uma opção na prática clínica para atingir esse objetivo. O MAM é um sistema de atendimento médico integrativo que abrange uma gama de disciplinas com habilidades, conhecimentos e experiências diferentes, mas complementares, para melhorar os cuidados de saúde e alcançar os melhores resultados possíveis para atender às necessidades físicas e psicossociais dos pacientes (Shi *et al.*, 2018). Para Lu, Wang e Lu, (2019), tal modalidade alcançou resultados importantes como: a diminuição da mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC, reduziu o cateterismo temporário para pacientes em diálise, diminuiu a taxa de hospitalização e retardou o declínio da eTFG, corroborando com os achados de Clarkson *et al.*, (2019).

Segundo Corrêa *et al.* (2020) os resultados atuais apoiam o efeito potencial do treinamento resistido (TR) como uma estratégia não farmacológica para melhorar o tempo total de sono, latência do sono, despertares noturnos e eficiência do sono

em pacientes em HD. Além disso, o TR aumentou o perfil redox e inflamatório nesses pacientes, provavelmente resultante de um aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e diminuição da concentração de dimetilarginina assimétrica (ADMA). Melhorar NO e ADMA pode desempenhar um papel importante no caminho para melhorar a qualidade do sono e os fatores associados à saúde em pacientes com DRC (Romagnani et al., 2017).

Os profissionais clínicos têm visto o valor do NO como um resultado farmacológico potente desde que foi descoberto que ele é um fator relaxante derivado do endotélio (RADI, 2018); conseqüentemente, promovendo benefícios cardiovasculares. O NO é aceito como regulador da pressão arterial, ativação plaquetária e neurotransmissão periférica e central (Krüger-Genge et al., 2019). Além disso, o NO desempenha um papel citotóxico na defesa do hospedeiro contra patógenos e células tumorais (Palmer, Ferrige & Moncada, 1987; Radi, 2018; Krüger-Genge et al., 2019). Construindo o que já se sabe sobre o NO, a investigação guiada por Corrêa et al (2020) relatou que um aumento na biodisponibilidade do NO parece exercer um efeito protetor contra a DRC e pode ser uma via potencial para melhorar a qualidade do sono nessa população, corroborando assim com os achados de Thompson et al (2019); Salhab et al (2019); Thangarasa et al (2018); Kirkman et al (2019).

Embora pareça que o treinamento resistido melhora a concentração de NO, outros fatores podem competir com esse resultado positivo. Espécies reativas de oxigênio induzidas por inflamação tornam-se necrófagas de NO, que se tornam um potencial radical capaz de promover injúrias na estrutura celular, como DNA e proteínas (Shirazi et al., 2019). Este aumento no estresse oxidativo é acompanhado pelo aumento da ADMA endógena; que, cronicamente, pode potencializar a disfunção endotelial e desfechos de doenças cardiovasculares (SyLOW et al., 2017). Segundo Bohm et al (2019) o TR tem um papel essencial na melhoria do balanço redox, ADMA e variáveis de inflamação, todas as quais podem aumentar a biodisponibilidade de NO, tais dados foram corroborados por Corrêa et al (2020).

Isto posto, é importante salientar que um plano de treinamento, ou uma prescrição de exercícios, é o ponto onde a ciência do esporte precisa lidar com uma quantidade enorme de variáveis e isso é ainda mais evidente na prática clínica. Assim como a medicina baseada em evidências, um artigo publicado recentemente por Wackerhage e Schoenfeld (2021) demonstra que os métodos de como planejar o treinamento ou prescrever exercícios deve se basear em evidências científicas e para isso propuseram uma abordagem subjetiva e pragmática de seis etapas que detalha como escrever um plano de treinamento ou prescrição de exercícios parcialmente baseada em evidências científicas. Os planos de treinamento e as prescrições de exercícios são uma mistura complexa de intervenções onde realisticamente apenas algumas das decisões subjacentes podem ser baseadas nas melhores evidências científicas atuais, enquanto as decisões restantes são baseadas em evidências ou experiências não sistemáticas, isso se dá pelo fato dessa abordagem ser centrada no paciente, em que as necessidades e habilidades de um indivíduo são a principal consideração por trás de todas as tomadas de decisão.

5. Conclusão

Com base nos resultados deste estudo, o programa de exercício físico (EF) intradialítico mostrou-se eficiente e de aplicabilidade factível. Mesmo o exercício de baixa intensidade, inclusive de forma passiva, teve impactos positivos sobre a qualidade de vida e saúde destes indivíduos. Ainda assim existem barreiras que precisam ser superadas em destaque a falta de conhecimento dos profissionais da saúde em geral sobre o tema, falta de infraestrutura para a realização dos protocolos nas unidades de diálise e até mesmo e a falta de mão de obra especializada, em todas as áreas de conhecimento como por exemplo na própria Medicina e Educação Física. Novas pesquisas precisam ser conduzidas sobre o EF intradialítico, principalmente as com qualidade metodológica alta, como no caso dos ensaios clínicos randomizados e controlados, para que o conhecimento sobre o tema seja difundido e a sua aplicabilidade na prática clínica seja recomendada, visto que nossa revisão sistemática encontrou um número muito pequeno de estudos com esse rigor metodológico. Além disso, propomos que mais diretrizes

clínicas sejam revisadas a fim de encorajar os médicos a implementarem ativamente programas de exercícios intradialíticos, de preferência construídas por uma equipe interprofissional.

Referências

- Alcalde, P. R., & Kirsztajn, G. M. (2018). Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 122-129.
- Aydemir, N., Pike, M. M., Alsouqi, A., Headley, S. A., Tuttle, K., Evans, E. E., ... & Robinson-Cohen, C. (2020). Effects of diet and exercise on adipocytokine levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30 (8), 1375-1381.
- Barros, F. S., Pinheiro, B. V., Lucinda, L. M. F., Rezende, G. F., Segura-Ortí, E., & Reboredo, M. M. (2021). Exercise training during hemodialysis in Brazil: a national survey. *Artificial Organs*.
- Bohm, C., Schick-Makaroff, K., MacRae, J. M., Tan, M., & Thompson, S. (2019, July). The role of exercise in improving patient-reported outcomes in individuals on dialysis: A scoping review. In *Seminars in dialysis* (Vol. 32, No. 4, pp. 336-350).
- Böhm, J., Monteiro, M. B., Andrade, F. P., Veronese, F. V., & Thomé, F. S. (2017). Acute effects of intradialytic aerobic exercise on solute removal, blood gases and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 39, 172-180.
- Clarke, A. L., Jhamb, M., & Bennett, P. N. (2019, July). Barriers and facilitators for engagement and implementation of exercise in end-stage kidney disease: future theory-based interventions using the behavior change wheel. In *Seminars in dialysis* (Vol. 32, No. 4, pp. 308-319).
- Clarkson, M. J., Fraser, S. F., Bennett, P. N., McMahon, L. P., Brumby, C., & Warmington, S. A. (2017). Efficacy of blood flow restriction exercise during dialysis for end stage kidney disease patients: protocol of a randomised controlled trial. *BMC nephrology*, 18 (1), 1-9.
- Clarkson, M. J., Bennett, P. N., Fraser, S. F., & Warmington, S. A. (2019). Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*.
- Clarkson, M. J., Brumby, C., Fraser, S. F., McMahon, L. P., Bennett, P. N., & Warmington, S. A. (2020). Hemodynamic and perceptual responses to blood flow-restricted exercise among patients undergoing dialysis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 318 (3), F843-F850.
- Corrêa, H. L., Moura, S. R. G., Neves, R. V. P., Tzanno-Martins, C., Souza, M. K., Haro, A. S., ... & Rosa, T. S. (2020). Resistance training improves sleep quality, redox balance and inflammatory profile in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 10 (1), 1-10.
- Dashtidehkordi, A., Shahgholian, N., & Attari, F. (2019). Exercise during hemodialysis and health promoting behaviors: a clinical trial. *BMC nephrology*, 20 (1), 1-7.
- Silva, V. R. O., Belik, F. S., Hueb, J. C., de Souza Gonçalves, R., Caramori, J. C. T., Vogt, B. P., ... & da Silva Franco, R. J. (2019). Aerobic exercise training and nontraditional cardiovascular risk factors in hemodialysis patients: results from a prospective randomized trial. *Cardiorenal medicine*, 9 (6), 391-399.
- Ferreira, G. D., Bohlke, M., Correa, C. M., Dias, E. C., & Orcy, R. B. (2019). Does intradialytic exercise improve removal of solutes by hemodialysis? A systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100 (12), 2371-2380.
- Figueiredo, P. H. S., Lima, M. M. O., Costa, H. S., Martins, J. B., Flecha, O. D., Gonçalves, P. F., ... & Balthazar, C. H. (2018). Effects of the inspiratory muscle training and aerobic training on respiratory and functional parameters, inflammatory biomarkers, redox status and quality of life in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *PLoS one*, 13 (7), e0200727.
- Ghafourifard, M., Mehrzade, B., Hassankhani, H., & Heidari, M. (2021). Hemodialysis patients perceived exercise benefits and barriers: the association with health-related quality of life. *BMC nephrology*, 22 (1), 1-9.
- Gouveia, D. S., Bignelli, A. T., Hokazono, S. R., Danucalov, I., Siemens, T. A., Meyer, F., ... & Furquim, R. (2017). Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *Brazilian Journal of Nephrology*, 39, 162-171.
- Jeong, J. H., Biruete, A., Tomayko, E. J., Wu, P. T., Fitschen, P., Chung, H. R., ... & Wilund, K. R. (2019). Results from the randomized controlled IHOPE trial suggest no effects of oral protein supplementation and exercise training on physical function in hemodialysis patients. *Kidney international*, 96 (3), 777-786.
- Kirkman, D. L., Scott, M., Kidd, J., & Macdonald, J. H. (2019, July). The effects of intradialytic exercise on hemodialysis adequacy: a systematic review. In *Seminars in dialysis* (Vol. 32, No. 4, pp. 368-378).
- Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R. P., & Jung, F. (2019). Vascular endothelial cell biology: an update. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4411.
- Lu, Y., Wang, Y., & Lu, Q. (2019). Effects of exercise on muscle fitness in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology*, 50 (4), 291-302.
- Manfredini, F., Mallamaci, F., D'Arrigo, G., Baggetta, R., Bolognani, D., Torino, C., ... & Zoccali, C. (2017). Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28 (4), 1259-1268.
- Martin, N., Smith, A. C., Dungey, M. R., Young, H. M., Burton, J. O., & Bishop, N. C. (2018). Exercise during hemodialysis does not affect the phenotype or prothrombotic nature of microparticles but alters their proinflammatory function. *Physiological reports*, 6 (19), e13825.

- Matsuzawa, R., Matsunaga, A., Wang, G., Kutsuna, T., Ishii, A., Abe, Y., ... & Takahira, N. (2012). Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 2010-2016.
- McGregor, G., Ennis, S., Powell, R., Hamborg, T., Raymond, N. T., Owen, W., ... & Zehnder, D. (2018). Feasibility and effects of intra-dialytic low-frequency electrical muscle stimulation and cycle training: A pilot randomized controlled trial. *PLoS one*, 13 (7), e0200354.
- McGuire, S., Horton, E. J., Renshaw, D., Jimenez, A., Krishnan, N., & McGregor, G. (2018). Hemodynamic instability during dialysis: the potential role of intradialytic exercise. *BioMed research international*, 2018.
- Moura, S. R. G., Corrêa, H. L., Neves, R. V. P., Santos, C. A. R., Neto, L. S. S., Silva, V. L., ... & dos Santos Rosa, T. (2020). Effects of resistance training on hepcidin levels and iron bioavailability in older individuals with end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*, 139, 111017.
- Nascimento, L. C. N., & ARAÚJO, M. E. R. D. (2021). Efeitos do exercício físico sobre o controle autônômico cardíaco de pacientes com doença renal crônica: uma revisão sistemática.
- Neves, P. D. M. D. M., Sesso, R. D. C. C., Thomé, F. S., Lugon, J. R., & Nascimento, M. M. (2020). Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Brazilian Journal of Nephrology*, 42, 191-200.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- Palmer, RM, Ferrige, AG, & Moncada, S. (1987). A liberação de óxido nítrico é responsável pela atividade biológica do fator relaxante derivado do endotélio. *Nature*, 327 (6122), 524-526.
- Paluchamy, T., & Vaidyanathan, R. (2018). Effectiveness of intradialytic exercise on dialysis adequacy, physiological parameters, biochemical markers and quality of life—A pilot study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29 (4), 902.
- Parker, K., Bennett, P. N., Tayler, C., Lee, C., & MacRae, J. (2021). Reasons for nonparticipation in a sustained hemodialysis intradialytic exercise program. *Journal of Renal Nutrition*.
- Radi, R. (2018). Radicais de oxigênio, óxido nítrico e peroxinitrito: vias redox na medicina molecular. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115 (23), 5839-5848.
- Rhee, S. Y., Song, J. K., Hong, S. C., Choi, J. W., Jeon, H. J., Shin, D. H., ... & Oh, J. (2019). Intradialytic exercise improves physical function and reduces intradialytic hypotension and depression in hemodialysis patients. *The Korean journal of internal medicine*, 34 (3), 588.
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glasscock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., ... & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-24.
- Salhab, N., Karavetian, M., Kooman, J., Fiaccadori, E., & El Khoury, C. F. (2019). Effects of intradialytic aerobic exercise on hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*, 1-18.
- Shi, Y., Xiong, J., Chen, Y., Deng, J., Peng, H., Zhao, J., & He, J. (2018). The effectiveness of multidisciplinary care models for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 50 (2), 301-312.
- Shirazi, M. K., Azarnezhad, A., Abazari, M. F., Poorebrahim, M., Ghoraeian, P., Sanadgol, N., ... & Askari, H. (2019). The role of nitric oxide signaling in renoprotective effects of hydrogen sulfide against chronic kidney disease in rats: Involvement of oxidative stress, autophagy and apoptosis. *Journal of cellular physiology*, 234(7), 11411-11423.
- Silva, R. I. G. D. (2019). *Efeito de um programa de exercício físico em pacientes em hemodialise* (Master's thesis, Universidade de Évora).
- Syrow, L., Kleinert, M., Richter, E. A., & Jensen, T. E. (2017). Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(3), 133-148.
- Thangarasa, T., Imtiaz, R., Hiremath, S., & Zimmerman, D. (2018). Physical activity in patients treated with peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of kidney health and disease*, 5, 2054358118779821.
- Thompson, S., Wiebe, N., Padwal, R. S., Gyenes, G., Headley, S. A., Radhakrishnan, J., & Graham, M. (2019). The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 14 (2), e0211032.
- Ting, S. M., Hamborg, T., McGregor, G., Oxborough, D., Lim, K., Koganti, S., ... & Zehnder, D. (2015). Reduced cardiovascular reserve in chronic kidney failure: a matched cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(2), 274-284.
- Viana, J. L., Martins, P., Parker, K., Madero, M., Pérez Grovas, H., Anding, K., ... & Wilund, K. R. (2019, July). Sustained exercise programs for hemodialysis patients: The characteristics of successful approaches in Portugal, Canada, Mexico, and Germany. In *Seminars in dialysis* (Vol. 32, No. 4, pp. 320-330).
- Wackerhage, H., & Schoenfeld, B. J. (2021). Personalized, Evidence-Informed Training Plans and Exercise Prescriptions for Performance, Fitness and Health. *Sports Medicine*, 1-9.