

TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE SUBMITTED TO HEMODIALYSIS: INTEGRATIVE REVIEW

Resumo: Objetivo: Analisar os efeitos do treinamento muscular inspiratório (TMI) em indivíduos com doença renal crônica (DRC) submetidos a hemodiálise. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa. As buscas foram realizadas nas bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed, Science Direct e PEDro. Foram empregados os termos: ("treinamento muscular inspiratório" OR "exercícios respiratórios") AND ("hemodiálise" OR "doença renal crônica"). Foram incluídas pesquisas publicadas nos idiomas português, inglês e espanhol, realizadas em pacientes maiores de 18 anos, com DRC em hemodiálise há no mínimo três meses e que foram submetidos ao TMI sob carga linear. **Resultados:** Ao total, foram incluídos 9 estudos para a síntese dos resultados. O TMI proporcionou aumento da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) em todos os estudos incluídos. Em quatro estudos a terapêutica promoveu aumento da força muscular expiratória, capacidade funcional e função pulmonar. Apresentou-se melhora dos parâmetros inflamatórios em dois estudos. Em um estudo observou-se efeitos benéficos nos marcadores de desarranjo do glicocálix endotelial, no controle da pressão arterial, nos níveis séricos de endotelina-1 e angiopeptina-2, na força muscular de membros inferiores, na sensação de falta de ar, em parâmetros bioquímicos e nos aspectos de função sexual, cognitiva e social da qualidade de vida. **Conclusão:** O TMI promove efeitos positivos na força muscular inspiratória e expiratória, capacidade funcional e função pulmonar. A terapêutica pode apresentar benefícios no padrão inflamatório sistêmico, na função endotelial, no controle da pressão arterial, na sensação de falta de ar, em parâmetros bioquímicos e em domínios da qualidade de vida relacionada a saúde.

Palavras-chave: Treinamento Muscular Inspiratório. Doença Renal Crônica. Hemodiálise.

Abstract: Objective: To analyze the effects of inspiratory muscle training (IMT) in individuals with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis. **Methods:** This is an integrative review. Searches were performed in the following databases: LILACS, SciELO, PubMed, Science Direct and PEDro. The terms were used: ("inspiratory muscle training" OR "breathing exercises") AND ("hemodialysis" OR "chronic kidney disease"). Studies published in Portuguese, English and Spanish were included, carried out in patients over 18 years of age, with CKD on hemodialysis for at least three months and who underwent IMT under linear load. **Results:** In total, 9 studies were included for the synthesis of results. IMT provided an increase in maximal inspiratory pressure (MIP) in all included studies. In four studies, the therapy promoted an increase in expiratory muscle strength, functional capacity and pulmonary function. There was improvement in inflammatory parameters in two studies. In one study, beneficial effects were observed on markers of endothelial glycoalyx derangement, on blood pressure control, on serum levels of endothelin-1 and angiopeptin-2, on lower limb muscle strength, on shortness of breath, on parameters biochemical and sexual, cognitive and social function aspects of quality of life. **Conclusion:** IMT promotes positive effects on inspiratory and expiratory muscle strength, functional capacity and lung function. The therapy may have benefits in the systemic inflammatory pattern, endothelial function, blood pressure control, shortness of breath, biochemical parameters and health-related quality of life domains.

Keywords: Inspiratory Muscle Training. Chronic Kidney Disease. Hemodialysis.

João Martins de Oliveira Filho¹ 

Viviane Soares² 

Krislainy de Sousa Corrêa³ 

- 1- Fisioterapeuta, Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde do Hospital das Clínicas da UFG;
- 2- Fisioterapeuta, Docente do Programa de Mestrado e Doutorado em Movimento Humano e Reabilitação da UniEVANGÉLICA;
- 3- Fisioterapeuta, Docente do Programa de Mestrado em Atenção à Saúde e do curso de Fisioterapia da PUC/GO. Fisioterapeuta do Hospital das Clínicas da UFG/EBSERH.

E-mail: joao_filho01@hotmail.com

10.31668/movimenta.v15i1.12969 

Recebido em: 17/03/2022

Revisado em: 15/04/2022

Aceito em: 07/05/2022



Copyright: © 2022. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição clínica progressiva caracterizada por alterações estruturais e funcionais do rim causadas por diversas etiologias^{1,2}. A saúde pública global é afetada pela DRC, por ser causa direta de morbidade e mortalidade, como também um importante fator de risco para doenças cardiovasculares³. Estima-se que aproximadamente 10% da população mundial é diagnosticada por alguma forma da DRC e que a taxa global de mortalidade em todas as idades aumentou 41,5% entre 1990 e 2017⁴.

A progressão da DRC cursa com uremia progressiva, sobrecarga de volume, anemia, grandes alterações eletrolíticas, acidemia, distúrbios minerais e ósseos, entre outros distúrbios¹. Outra alteração comum é a perda de massa e função muscular nessa população, causadas por desequilíbrios persistentes entre a degradação e a síntese proteica⁵. Diversos fatores estão relacionados a esse desequilíbrio, como: acidose metabólica, resistência à insulina e ao fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-1), aumento da excreção do paratormônio, anormalidades na vitamina D, acúmulo de toxinas urêmicas, processo inflamatório sistêmico, diminuição do apetite, inatividade física, entre outras^{6,7}.

Esta condição clínico-funcional muscular não afeta somente os músculos locomotores, mas também os respiratórios, visto que há uma redução da força muscular inspiratória e expiratória com a progressão da DRC⁸. Levando em consideração a essencialidade da força muscular inspiratória para trocas gasosas adequadas em diferentes demandas ventilatórias, o treinamento muscular inspiratório

(TMI) pode ser uma intervenção de importante relevância nessa população^{9,10}. Em outras doenças crônicas como insuficiência cardíaca¹¹ e doença pulmonar obstrutiva crônica¹² os benefícios do TMI já são bem esclarecidos, entretanto na DRC verifica-se a necessidade de mais estudos¹³.

Em uma revisão sistemática publicada em 2017, foi sugerido a efetividade do TMI na força muscular inspiratória, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com DRC, mas havia poucas pesquisas publicadas sobre a temática e de qualidade limitada¹³. Através da necessidade de melhor conhecimento dos efeitos do TMI em pacientes com DRC dialíticos é que esta pesquisa se baseia. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão no intuito de analisar os efeitos do TMI em indivíduos com DRC submetidos a hemodiálise.

MÉTODOS

O presente estudo foi uma revisão integrativa, realizada para analisar os efeitos do TMI em pacientes com DRC que são submetidos a hemodiálise. Desse modo, a condução do presente estudo percorreu as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora da pesquisa, busca, extração de dados, análise e síntese dos resultados e apresentação dos dados.

A pergunta norteadora para a condução da presente revisão foi: "Quais os efeitos do TMI no indivíduo com DRC em hemodiálise?". Para responder a essa questão, foram realizadas buscas nas bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed, Science Direct e PEDro, como também em referências de estudos sobre a temática. Os termos de busca utilizados

foram: (“treinamento muscular inspiratório” OR “exercícios respiratórios”) AND (“hemodiálise” OR “doença renal crônica”), utilizando as combinações de acordo com a particularidade da base de dados. As pesquisas na SciELO e na Lilacs foram realizadas nos idiomas inglês, espanhol e português. Nas demais bases de dados as buscas foram realizadas somente em inglês: (“inspiratory muscle training” OR “breathing exercises”) AND (“hemodialysis OR “chronic kidney disease”).

Foram incluídos no presente estudo pesquisas de cunho experimental, publicadas nos idiomas inglês, espanhol ou português, entre janeiro de 2011 a novembro de 2021 (últimos dez anos), realizadas em pacientes maiores de 18 anos com DRC em hemodiálise há no mínimo três meses e que foram submetidos ao TMI sob carga linear (Powerbreath® ou Threshold®). Não foram incluídos artigos de revisão e estudos observacionais. Foram excluídos os estudos que não apresentavam o grupo controle e que realizavam outro tipo de intervenção adjunta ao TMI.

A síntese dos resultados foi direcionada somente aos pacientes do grupo que receberam a intervenção por TMI, relatando os seus efeitos nas variáveis estudadas. As demais informações, como: diferença entre grupos, características clínicas e efeitos de outras intervenções estudadas não foram apresentadas no presente estudo.

Para realizar a análise crítica da qualidade dos ensaios clínicos incluídos no estudo foi utilizado a escala PEDro. A escala PEDro é composta pelos seguintes critérios: 1) especificação dos critérios de inclusão (item não pontuado); 2) alocação aleatória; 3) sigilo

na alocação; 4) similaridade dos grupos na fase inicial ou basal; 5) mascaramento dos sujeitos; 6) mascaramento do terapeuta; 7) mascaramento do avaliador; 8) medida de pelo menos um desfecho primário em 85% dos sujeitos alocados; 9) análise da intenção de tratar; 10) comparação entre grupos de pelo menos um desfecho primário e 11) relato de medidas de variabilidade e estimativa dos parâmetros de pelo menos uma variável primária¹⁴.

Os critérios de busca e seleção dos estudos foram expressos em um fluxograma. As informações retiradas das pesquisas incluídas foram tabuladas em uma planilha EXCEL versão 2016 e repassadas para uma tabela (Tabela 1).

RESULTADOS

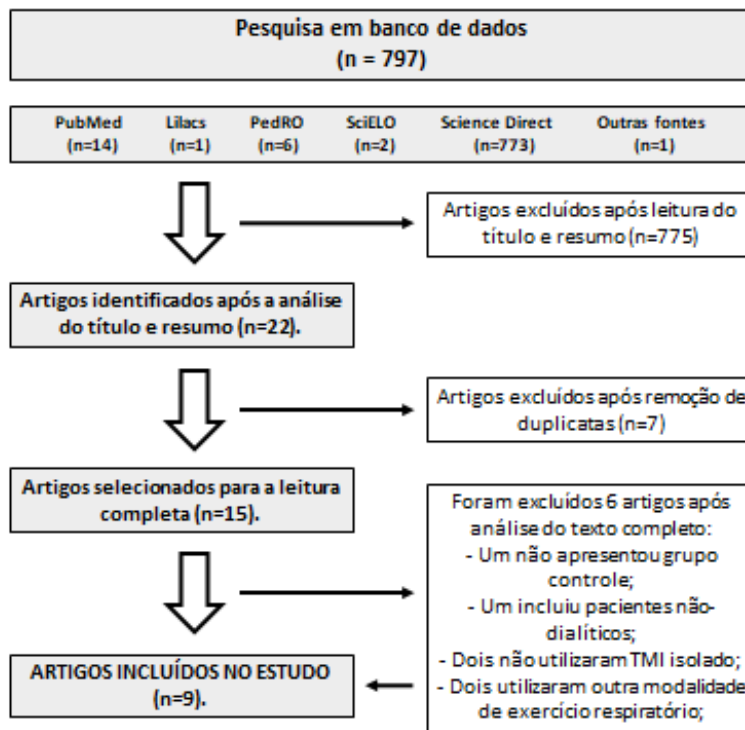
Nas pesquisas nas bases de dados foram encontrados 797 artigos. Após leitura do título, resumo e remoção das duplicatas, selecionou-se 15 artigos para leitura completa. Ao total, foram incluídos 9 estudos para a síntese dos resultados. As demais informações relacionadas as etapas e critérios para seleção dos artigos estão descritas na figura 1.

A tabela 1 apresenta as características metodológicas e os resultados do TMI nas variáveis estudadas em indivíduos com DRC dialíticos. A média de idade dos pacientes variou entre 40-60 anos de idade, incluindo nas pesquisas somente participantes acima de 18 anos. Em relação ao protocolo de intervenção, observou-se variação quanto a tempo de exposição, intensidade, frequência, número de repetições e séries aplicados nos estudos. O maior tempo de intervenção foi aplicado no estudo de Soares et al. 15 no qual o TMI foi realizado durante 24 semanas. No estudo de

Dipp et al. 16, a intervenção perdeu por 5 semanas, entretanto a frequência e intensidade foi maior quando comparada aos demais estudos, aplicando a terapêutica 6x por semana com a intensidade atingindo até 70% da

pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) nas últimas duas semanas. Nos outros protocolos de intervenção a frequência foi ajustada três vezes por semana

Figura 1. Fluxograma apresentando os critérios para busca e seleção dos estudos



Legenda: TMI- treinamento muscular inspiratório.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Tabela 1. Características metodológicas e resultados advindos do TMI dos artigos incluídos no presente estudo (n=9).

Autor	Objetivo	Participantes	Intervenção	Principais resultados	PEDro
Campos et al., 2018 17	Avaliar o efeito do TMR na ativação endotelial, desarranjo do glicocálix, angiogênese aberrante, biomarcadores de estresse oxidativo, função pulmonar, força muscular respiratória, capacidade funcional, pressão arterial e nos níveis de endotelina-1	Quarenta e um pacientes randomizados em dois grupos: G TMR (n= 29) e GC (n= 12), entre 18-70 anos, com a média de idade de 50 anos (±13 anos), que eram submetidos a hemodiálise 3x por semana por pelo menos 3 meses.	Foi realizado 3x por semana durante 8 semanas. O treinamento consistiu, inicialmente, de 12 sessões com 30 min cada e resistência de 15 cmH2O; as 12 sessões seguintes duraram 40 min cada e a resistência foi fixada em 20 cmH2O. Foi realizado TMI e TME.	Otimizou a força muscular respiratória, função pulmonar e capacidade funcional. Reduziu os marcadores de desarranjo do glicocálix endotelial, os níveis de angiopoetina-2 e endotelina 1, e proporcionou melhor controle da pressão arterial.	7

Dipp et al., 2020 ¹⁶	Investigar o efeito de um curto período de TMI de alta intensidade sobre a $PI_{máx}$, capacidade funcional e função endotelial.	Vinte e cinco pacientes randomizados em dois grupos: GTMI (n= 14) e GC (n= 11), de ambos os sexos, maiores de 18 anos (média de idade GTMI 60 anos, GC 55 anos), com taxa de redução de uréia acima de 65% e com pelo menos três meses de hemodiálise.	Treinamento realizado por 5 semanas, 6x por semana (3x durante a sessão de hemodiálise e 3x em seu domicílio), executando 5 séries de 10 repetições. A sobrecarga foi ajustada na $PI_{máx}$ inicial, sendo colocada como carga 50% da $PI_{máx}$ na 1ª semana, 60% da $PI_{máx}$ na 2ª e na 3ª e na 4ª e 5ª semana 70% da $PI_{máx}$.	Aumentou consideravelmente a força muscular inspiratória.	7
Figueiredo et al., 2012 ¹⁸	Analisar os efeitos do biofeedback respiratório no fortalecimento da musculatura respiratória em pacientes renais crônicos. Realizaram a comparação com o TMI.	Quarenta e um pacientes randomizados em três grupos: GTMI (n= 16), G biofeedback (n= 15) e GC (n= 10), com faixa etária de 21-60 anos, com média de idade do GTMI de 40 anos (\pm 3 anos), que realizam hemodiálise com um tempo menor que 12 meses	Treinamento realizado entre a segunda e terceira hora de hemodiálise, durante 20 minutos (um minuto de esforço e um minuto de repouso), 3x por semana durante 6 semanas. A carga foi ajustada semanalmente em 40% da $PI_{máx}$ do paciente.	Melhorou significativamente os parâmetros de função pulmonar (CVF e VEF-1), como também os parâmetros de força muscular respiratória ($PI_{máx}$ e $PE_{máx}$).	7
Figueiredo et al., 2018 ¹⁰	Avaliar e comparar os efeitos isolados e combinados do TMI e do Treinamento Aeróbico sobre parâmetros respiratórios e funcionais, biomarcadores inflamatórios, estado redox e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)	Trinta e sete pacientes randomizados em 3 grupos (GTMI 11, G treinamento aeróbico 13 e G combinado 13). Pacientes acima de 18 anos, com a média de idade de 52 anos (GTMI), submetidos a hemodiálise 3x por semana por mais de 3 meses.	Os participantes realizaram três séries de 15 inspirações profundas no bocal do equipamento e repousaram por 60 segundos com a carga linear ajustada a 50% da $PI_{máx}$. A $PI_{máx}$ foi reavaliada a cada seis sessões para ajuste da carga. A intervenção perdurou por 8 semanas.	Melhorou força muscular inspiratória, capacidade funcional e força muscular de membros inferiores, como também otimizou parâmetros inflamatórios.	8
Medeiros et al., 2019 ¹⁹	Avaliar os efeitos do TMI diário interdialítico na força muscular respiratória, volumes regionais da parede torácica, mobilidade e espessura diafragmática, função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida.	Vinte e quatro pacientes randomizados em dois grupos: GTMI (n=12) e GC (n=12). Os critérios de inclusão foram pacientes com idade entre 18-65 anos (média de 45 anos), com fraqueza muscular inspiratória, que realizavam hemodiálise há mais de 12 meses	Foi conduzido por 8 semanas, realizando três séries de 30 respirações e intervalo de descanso de 1 min entre as séries, duas vezes ao dia todos os dias (os pacientes não realizaram TMI durante as sessões de HD e com intervalo mínimo de 2 h antes e 4 h	Promoveu alteração dos volumes regionais da parede torácica, com aumento da capacidade inspiratória da caixa torácica pulmonar e aumento da força muscular expiratória e inspiratória.	9

			após a HD). O grupo TMI foi submetido a treinamento com 50% da carga de $PI_{máx}$, com avaliações semanais da força muscular inspiratória para reajuste da carga do aparelho.		
Pelizzaro, Thomé, Veronese. 2013 ²⁰	Avaliar os efeitos do TMR e do treinamento muscular periférico durante a diálise sobre os parâmetros funcionais, estado inflamatório e qualidade de vida	Trinta e nove pacientes que foram randomizados em três grupos: GTMI (n=11), G treinamento periférico (n=14) e GC (n=14). Como critérios de inclusão foi imposto: faixa etária de 18-70 anos (média de idade GTMI 43 anos), que realizavam hemodiálise pelo menos 3 meses.	O programa de treinamento teve duração de 10 semanas com cada paciente realizando o TMI por 3x na semana nas primeiras 2 horas de hemodiálise. A sobrecarga foi de 50% da $PI_{máx}$, reajustada em 30 dias, de acordo com a nova avaliação da $PI_{máx}$. Os pacientes realizaram três séries de 15 inspirações e repousaram por 60 segundos.	Apresentou aumento da força muscular inspiratória e expiratória, e melhora da capacidade funcional e de parâmetros bioquímicos e inflamatórios.	5
Soares et al., 2017 ¹⁵	Avaliar os efeitos de dois protocolos de TMI na força muscular, função pulmonar e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes do sexo masculino	Cinquenta pacientes foram randomizados em três grupos: GTMI por carga linear (n=19), GTMI por espirometria de incentivo (n=15) e GC (n=16). Os critérios de inclusão foram maiores de 18 anos (média de idade do GTMI foi de 54 anos), sexo masculino, tempo de tratamento superior a três meses, três vezes por semana por 3-4 horas / dia.	O TMI foi realizado por seis meses, três vezes por semana, nas primeiras duas horas de hemodiálise. Os pacientes iniciaram o treinamento com 30% da $PI_{máx}$ e realizaram três séries de 10 inspirações máximas com 60 segundos de descanso entre elas. O ajuste da carga, número de inspirações e número de séries foi alterado a cada 30 dias.	Melhorou a força muscular inspiratória e aspectos da qualidade de vida relacionada a saúde (função sexual, social e cognitiva).	6
Yuenyongchaiwat et al., 2021 ²²	Examinar os efeitos do TMI na qualidade de vida, na aptidão respiratória e na falta de ar.	Quarenta e quatro pacientes foram randomizados em dois grupos: GTMI (n= 23) e GC (n= 21). Os pacientes apresentavam média de idade de 54 anos (faixa de 30 a 75 anos), faziam hemodiálise três vezes por semana, por pelo menos 3 meses, e esses indivíduos	O TMI foi realizado com a carga de 40% da $PI_{máx}$ em 3 séries de 15 repetições, com intervalos de 60 segundos, durante 8 semanas. Esses participantes foram solicitados a realizar o programa de intervenção durante três dias por semana. Após	Efeitos benéficos na força muscular inspiratória e na capacidade vital forçada, como também reduziu a sensação de falta de ar.	7

		tinham diagnóstico de doença renal em estágio terminal	quatro semanas, a $PI_{m\acute{a}x}$ foi reavaliado para ajuste de carga.	
Yuenyongchaiwat et al., 2020 ²¹	Comparar os efeitos do TMI e do treinamento respiratório profundo em pacientes com insuficiência renal crônica.	Sessenta e oito pacientes foram randomizados em três grupos: GTMI (n=23), G respiração profunda (n=23) e GC (n=22). Os pacientes apresentavam média de idade de $50 \pm 12,00$ anos (faixa de 30 a 75 anos)	O TMI foi realizado com a carga de 40% da $PI_{m\acute{a}x}$ em 3 séries de 15 repetições, com intervalos de 60 segundos, durante 8 semanas. Esses participantes foram solicitados a realizar o programa de intervenção durante três dias por semana. Após quatro semanas, a $PI_{m\acute{a}x}$ foi reavaliado para ajuste de carga.	O TMI proporcionou melhoras na força muscular inspiratória e na capacidade funcional.

5

Legenda: TMI- treinamento muscular inspiratório; TMR- treinamento muscular respiratório; TME- treinamento muscular expiratório; G- grupo; GTMI- grupo treinamento muscular inspiratório; GC- grupo controle; CVF- capacidade vital forçada; VEF-1- volume expiratório forçado no primeiro segundo; $PI_{m\acute{a}x}$ - pressão inspiratória máxima; $PE_{m\acute{a}x}$ - pressão expiratória máxima; HD- hemodiálise;

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A intensidade aplicada foi ajustada a partir da % da $PI_{m\acute{a}x}$, com exceção do estudo de Campos et al. 17, que ajustou o aparelho com resistência a 15cmH₂O nas primeiras 12 sessões e a 20cmH₂O nas últimas 12 sessões. Nos estudos de Figueiredo et al. 18, Figueiredo et al. 10 e Medeiros et al. 19 a intensidade do aparelho foi ajustada semanalmente de acordo com a $PI_{m\acute{a}x}$ obtida a partir da nova avaliação. Em outras pesquisas a carga foi modificada mensalmente 17,20-22. Em relação a séries e ao número de repetições, observou-se que maioria das intervenções foram fundamentadas em 3 séries de 15 repetições 10,20-22. No estudo de Medeiros et al. 19 foi utilizado no protocolo o dobro de repetições em cada série (3 séries de 30 repetições).

Todos os estudos incluídos (n= 9) demonstraram aumento da força muscular inspiratória com o TMI. Em quatro estudos foram encontrados efeitos positivos na força muscular

expiratória 17-20, na capacidade funcional 10,17,20,21 e na função pulmonar 17-19,22, por meio da avaliação da pressão expiratória máxima ($PE_{m\acute{a}x}$), da distância percorrida em metros (avaliada no Teste de Caminha de 6 minutos (TC6) e da capacidade vital forçada (CVF), respectivamente (Tabela 1).

Dois estudos apresentaram benefícios nos parâmetros inflamatórios sistêmicos 10,20. Outros desfechos positivos também foram encontrados nos marcadores de desarranjo do glicocálix endotelial 17, no controle da pressão arterial 17, nos níveis séricos de endotelina-1 e angiotensina-2 17, na força muscular de membros inferiores 10, na sensação de falta de ar 22, em parâmetros bioquímicos 20 e nos aspectos de função sexual, cognitiva e social da qualidade de vida 15. As demais informações estão descritas na Tabela 1.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi observado que o TMI oferece benefícios na força muscular respiratória, na capacidade funcional e na função pulmonar. Notou-se também que o TMI pode apresentar efeitos benéficos no padrão inflamatório sistêmico, força muscular de membros inferiores, parâmetros bioquímicos, marcadores de desarranjo do glicocálix, níveis séricos de angiotensina-2 e endotelina-1, sensação de falta de ar e na função social, sexual e cognitiva. Foi analisado e discutido cada temática em categorias para melhor explicação do fenômeno.

Treinamento Muscular Inspiratório

Força muscular respiratória adequada é importante para uma eficaz ventilação, possibilitando o equilíbrio adaptativo de uma capacidade de volume de ar sob uma determinada carga imposta⁹. O TMI é dividido em três modalidades: carga Resistiva, carga Linear e Hiperpneia Normocapnica. Foram incluídos neste estudo somente ensaios que utilizavam TMI sob carga linear. A modalidade é fundamentada em um aparelho que proporciona uma determinada resistência pressórica a fluxo de ar, na qual somente é vencida quando o indivíduo produz um esforço muscular inspiratório que ultrapassa a resistência promovida pelo aparelho^{9,23}. Os tipos de aparelhos utilizados no treinamento sob carga linear são: Powerbreath® e Threshold®^{9,23}.

Como descrito nos resultados, não houve semelhança no protocolo de intervenção aplicados nas pesquisas, variando quanto a tempo de exposição, intensidade, frequência, número de repetições e séries. Variâncias

também foram encontradas em revisões a respeito do TMI em outras populações^{11,12}, incrementando no treinamento intensidade de até 100% da $PI_{máx}$ avaliada²⁴. Não semelhanças na execução do TMI entre estudos dificulta na implementação de um protocolo específico para a realização do treinamento específico para esta população. Mas, nenhum estudo incluído na revisão apresentou efeitos adversos com a terapêutica, indicando segurança na aplicação da intervenção em indivíduos com DRC, inclusive durante as duas primeiras horas de hemodiálise.

Força Muscular Respiratória

Indivíduos com DRC geralmente cursam com perda de massa muscular, principalmente naqueles em estado terminal²⁵. Diversas causas concomitantes cursam com o aumento da degradação de proteínas, diminuição da síntese proteica e alterações na estrutura muscular²⁵, promovendo redução de massa e função muscular do aparelho locomotor e respiratório²⁶. Dentre os fatores relacionados podemos citar: a acidose metabólica, resistência à insulina e ao fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-1), o aumento da excreção do paratormônio, anormalidades na vitamina D, processo inflamatório sistêmico, diminuição do apetite e a inatividade física, entre outros^{6,27}.

A atual pesquisa observou que em todos os estudos incluídos apresentou-se efeitos benéficos do TMI na força muscular inspiratória. Observou-se no estudo de Figueiredo et al.¹⁸ os maiores ganhos na $PI_{máx}$, aumentando em média de 38,12 cmH₂O com a intervenção. A intervenção foi realizada durante seis semanas,

com uma carga ajustada semanalmente a 40% da $PI_{máx}$ avaliada. A faixa etária de inclusão (adultos) e a média de idade era menor que as dos demais estudos¹⁸, fator capaz de proporcionar melhores resultados no ganho de massa e força muscular²⁸.

Em quatro estudos houve aumento da força muscular expiratória com o TMI¹⁷⁻²⁰. Os ganhos da $PE_{máx}$ variaram entre 9,37 cmH₂O¹⁸ a 23,2 cmH₂O¹⁹. Resultados semelhantes também são encontrados em outras populações, como em pacientes com Bronquiectasia ou com DPOC^{29,30}. Não se sabe ao certo o motivo pelo qual há o aumento da força muscular expiratória com o TMI, mas entende-se da importância clínica desta variável na produção de fluxo expiratório para uma tosse eficaz e desobstrução das vias aéreas³¹.

A $PI_{máx}$ é um preditor independente de mortalidade em pacientes com doença crônica como insuficiência cardíaca³² e cirrose hepática³³, como também é um preditor de infarto agudo do miocárdio e morte cardiovascular³⁴. Em relação a força muscular expiratória, a $PE_{máx}$ na admissão hospitalar está relacionada com mortalidade e declínio funcional em 30 dias em pacientes internados em enfermarias clínicas e cirúrgicas³⁵. O aumento da força muscular respiratória apresenta benefícios que indicam uma possível melhora de desfechos clínico-funcionais em indivíduos com DRC que realizam TMI.

Capacidade Funcional

Em relação a capacidade funcional, em quatro estudos houve um aumento da capacidade funcional com o TMI. Figueiredo et al.¹⁰, Campos et al.¹⁷ e Pelizzaro, Thomé e

Veronese.²⁰ apresentaram um ganho pós-intervenção de 97m, 78m e 65m na distância percorrida em metros, respectivamente. Na pesquisa de Yuenyongchaiwat et al.²¹ houve resultados significativos na distância percorrida em metros, mas sem tamanha relevância clínica (ganho de 21m). Resultados semelhantes também são encontrados em outras populações^{11,36,37}.

Estudos já demonstraram uma relação entre força muscular inspiratória e capacidade funcional em indivíduos com DRC^{26,38}. Em vista que estes pacientes tendem a apresentar uma redução de função musculoesquelética e respiratória, o TMI auxilia na otimização da realização de suas atividades de vida diária¹³. Nota-se também que a redução da capacidade funcional está associada a piora na qualidade de vida³⁹ e aumento de probabilidade de morte cardíaca nessa população^{40,41}, que é 10 a 20 vezes maior que na população geral⁴². Estes dados expressam a importância do incremento do TMI no manejo clínico-funcional destes pacientes.

Função Pulmonar

O TMI promoveu benefícios na função pulmonar de indivíduos com DRC dialíticos em quatro estudos^{17-19,22}. A CVF e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF-1) apresentaram aumento pós-intervenção nos estudos de Campos et al.¹⁷ e Figueiredo et al.¹⁸. Já no estudo de Yuenyongchaiwat et al.²², houve melhora da função pulmonar pelo aumento exclusivo da CVF. Resultados bem específicos foram encontrados na pesquisa realizada por Medeiros et al.¹⁹, não demonstrando diferença significativa pós-

intervenção nos parâmetros encontrados pela espirometria, mas observou-se alterações no volume regional da parede torácica e aumento da capacidade inspiratória da caixa torácica, encontradas pela pletismografia optoeletrônica¹⁹.

Melhora ou manutenção dos volumes e capacidades pulmonares é um fator a se almejar nos indivíduos com DRC, em vista que estes cursam com declínio da função pulmonar com a progressão da doença⁸. Edema pulmonar crônico, derrame pleural, infecções recorrentes, calcificação de parênquima e fibrose intersticial são alterações pulmonares que afetam esta população^{19,43}. A redução da pressão oncótica plasmática causada pela hipoalbuminemia associada ao aumento da pressão hidrostática promovem edema agudo de pulmão recorrentes nos pacientes em estágio final^{19,44,45}. A sobrecarga hídrica como também outras afecções inflamatórias, metabólicas e funcionais causadas pela falência renal estão relacionadas com distúrbios pulmonares restritivos e obstrutivos^{8,46}. Levando em consideração as diversas alterações que podem afetar o parênquima do pulmão dos indivíduos com DRC, a realização do TMI traz benefícios para melhorar ou pelo menos retardar a perda da função pulmonar.

Parâmetros Inflamatórios e Bioquímicos

Indivíduos com DRC apresentam um estado inflamatório crônico. Diversos fatores contribuem para este estado, como: aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, acidose metabólica, infecções crônicas e recorrentes, disbiose intestinal e metabolismo alterado do tecido

adiposo⁴⁷. Em dois estudos incluídos na atual pesquisa foram observados efeitos do TMI nos marcadores inflamatórios. No estudo de Figueiredo et al.¹⁰, os efeitos nos parâmetros inflamatórios foram observados pela redução da distribuição plasmática do receptor solúvel do fator de necrose tumoral 2 e pelo aumento da distribuição de resistina e adiponectina. Já no estudo de Pelizzaro; Thomé; Veronese.²⁰, houve benefícios no estado inflamatório sistêmico pela redução da proteína C-reativa (PCR) ultrasensível.

A PCR é utilizada como marcador clínico de inflamação, sendo os níveis séricos elevados um forte preditor independente de doença cardiovascular em indivíduos assintomáticos⁴⁸. Em uma meta-análise escrita por Li.⁴⁹, notou-se que a PCR está significativamente relacionada com morte cardiovascular de todas as causas em indivíduos com DRC. O aumento plasmático da adiponectina pós-intervenção também demonstra relevância clínica em pacientes com DRC, por ser uma adipocina anti-inflamatória que exerce efeitos cardioprotetores^{50,51}. Em relação a distribuição plasmática do fator de necrose tumoral 2, observa-se que os altos níveis séricos dos receptores solúveis desta citocina se associa com a resistência a eritropoietina⁵², e também é um preditor independente de mortalidade⁵³. A resistina está apresentada tradicionalmente como uma variável pró-inflamatória e associada a resistência à insulina, níveis elevados desta proteína são demonstrados após um período de exercícios em homens saudáveis⁵⁴ e baixos níveis séricos de resistina estão relacionados com redução da sobrevida em indivíduos sob hemodiálise⁵⁵.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, no estudo de Pelizzaro; Thomé; Veronese.²⁰ foi evidenciado que após o período de TMI houve aumento significativo nos valores séricos de hemoglobina, hematócrito e albumina, e uma redução nos níveis plasmáticos de fósforo e potássio. Este curso nessas variáveis pós-intervenção é o desejado em indivíduos com DRC, pelo fato que esta população apresenta anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hipercalemia, principalmente no estágio final da doença renal^{56,57}. O aumento nos valores de hematócrito e hemoglobina não podem ser explicados á hemoconcentração por uma maior ultrafiltração dialítica ou pela dosagem aplicada de eritropoietina, em vista que a redução do peso pós diálise e administração de eritropoietina não diferiu quando comparado ao grupo controle, respectivamente²⁰. Sugere que o aumento da concentração plasmática de hemoglobina e albumina estão relacionadas com a redução na inflamação sistêmica crônica, melhorando a sensibilidade a eritropoietina e reduzindo o catabolismo proteico^{58,59}. Necessita-se de mais estudos para compreender a interligação entre TMI e parâmetros bioquímicos.

Endotelina 1 e Controle da pressão arterial

Observou-se no estudo de Campos et al.¹⁷ redução da pressão arterial sistêmica e dos níveis de endotelina-1 em indivíduos dialíticos após oito semanas de TMR. Estas variáveis também apresentaram correlação direta, indicando que a diminuição sérica de endotelina-1 foi relacionada com a diminuição da pressão arterial em repouso¹⁷. A endotelina-1 é produzida na vasculatura, principalmente

renal, e produz efeitos que estimulam a vasoconstrição, inflamação e fibrose, promovendo hipertensão, aterosclerose e DRC⁶⁰. A endotelina-1 está aumentada em pacientes com DRC, e sua elevação exerce redução da taxa de filtração glomerular, rigidez arterial e perda da queda nos valores da pressão arterial noturna⁶⁰⁻⁶³.

O TMI também apresentou efeitos na pressão arterial sistólica e diastólica em outras populações^{64,65}. No estudo publicado por Craighead et al.⁶⁶ realizado com mulheres pós-menopausa e homens de meia idade e idosos, notou-se redução da pressão arterial, principalmente da sistólica após o TMI de alta intensidade. Outros desfechos importantes encontrados foram a melhora da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, e menor bioatividade de espécies reativas de oxigênio, maior atividade endotelial e biodisponibilidade de óxido nítrico⁶⁶. Sugere que além da melhora da função endotelial, o TMI pode apresentar benefícios no controle autonômico pelo fortalecimento muscular inspiratório melhorar a resistência a fadiga e reduzir o fluxo simpático⁶⁷.

Marcadores de desarranjo do Glicocálix e Angiopietina-2

O glicocálix ou glicocálice é um envoltório externo à membrana plasmática presente em células animais e de alguns protozoários. É considerado um complexo bioquímico dinâmico e uma estrutura composta por proteoglicanos, proteínas solúveis e glicoproteínas^{68,69}. Esta cobertura da superfície endotelial é responsável pela regulação da permeabilidade vascular, coagulação e trombose, interações entre células endoteliais e

as células sanguíneas, e atua como um mecanossensor de tensão de cisalhamento de fluidos que atingem o tônus vascular ^{68,70}. Pacientes com DRC sob hemodiálise tendem a apresentar danos no glicocálix endotelial, expressado pela aumentada liberação sérica de seus constituintes (Sindecán-1 e hialuronano) e pelo aumento da região limítrofe perfundida e dos diâmetros perfundidos, consistente com a penetração mais profunda dos eritrócitos no glicocálix ⁷¹.

Após um período de TMI observou-se redução significativa do sindecán-1, considerado um marcador de desarranjo do glicocálix endotelial ¹⁷. Uma possível explicação para este resultado é que o TMI promove uma redução da atividade simpatoadrenal, reduzindo os níveis de adrenalina e noradrenalina, como também reduz os níveis de marcadores inflamatórios, no qual ambos produzem lesão no glicocálix endotelial ^{10,17,68,72}. Sabendo que os pacientes com DRC apresentam risco aumentado de mortalidade cardiovascular ⁴², a redução sérica de um biomarcador que está interligado a produção de placas de ateroma, inflamação, agregação plaquetária, hipercoagulabilidade e perda de resposta vascular ⁷⁰, pode trazer resultados clínicos satisfatórios como o aumento da sobrevida.

Campos et al. ¹⁷ também avaliou a angipoiétina-2, um mediador de angiogênese e desestabilizador de células endoteliais, no qual apresentou-se redução dos seus níveis plasmáticos após intervenção (TMI) em indivíduos submetidos a hemodiálise. A angipoiétina-2 é um antagonista da angipoiétina-1, e tem papel na

neovascularização aberrante e anormalidades endoteliais. Não se sabe ao certo o porquê da relação do TMI com a angipoiétina-2, mas esta citocina também apresenta relação com eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DRC ⁷³⁻⁷⁵.

Sensação de Falta de Ar, Função Sexual, Social e Cognitiva

Conforme relatado, observou-se em um estudo uma melhora na sensação de falta de ar em indivíduos submetidos a hemodiálise que realizaram TMI ²². Em revisões sistemáticas em indivíduos com DPOC, IC e doença pulmonar intersticial também foram apresentados benefícios na sensação de dispneia ^{12,76,77}. Pesquisa em camundongos apresentaram uma redução da proporção de mitocôndrias em fibras musculares do tipo I e tipo II após nefrectomia ⁷⁸. Foi observado em pacientes com DPOC uma melhora da dispneia que foi associada ao aumento da proporção das fibras do Tipo I e aumento do tamanho das fibras do tipo II ⁷⁹, possível explicação da melhora da sensação de falta de ar em pacientes com DRC.

Em relação a qualidade de vida relacionada a saúde, no estudo de Soares et al. ¹⁵ observou-se melhora na função sexual, social e cognitiva. A melhora na qualidade de vida também é proporcionada por outras modalidades de exercício ⁸⁰. O programa de treinamento não deve ser negligenciado na atenção à saúde como também nos Centros de Terapia Renal Substitutiva, pois tem efeito positivo sobre a saúde mental e o bem-estar, reduzindo a depressão e a ansiedade e melhorando o funcionamento cognitivo ⁸¹.

Força Muscular de Membros Inferiores

A força muscular de membros inferiores apresentou-se melhor após o TMI¹⁰. A avaliação da força muscular de membros inferiores foi realizada pelo teste *Sit to Stand*, método que também pode avaliar capacidade funcional em indivíduos com DRC⁸². Esta relação entre força muscular inspiratória e força muscular periférica também foram encontradas em outras populações^{83,84}. Acredita-se que esta associação advém da otimização da distribuição do fluxo sanguíneo dos membros inferiores identificada na literatura após um período de TMI^{85,86}. A modulação autonômica observada após TMI pode ser responsável pelos melhores desfechos musculares⁸⁷. Outro fator importante é que a fraqueza muscular inspiratória e a insuficiência respiratória levam a inatividade, tensão muscular inadequada e a redução da distribuição do fluxo sanguíneo para músculos periféricos, na qual uma melhora da função muscular respiratória pode também reduzir estes efeitos⁸³.

Pontos Fortes e Limitações

Até o momento, esta é a primeira revisão integrativa que avalia os efeitos positivos do TMI em indivíduos com DRC, no intuito de apresentar todas as variáveis expressas na literatura que demonstraram benefícios com esta intervenção. Tratou-se de uma revisão integrativa e não uma revisão sistemática, no qual pode ocorrer um maior risco de viés relacionado ao método de interpretação dos dados provenientes dos artigos incluídos, como também da expressão dos resultados. Os estudos incluídos apresentavam amostras pequenas, podendo interferir nos resultados

apresentados, como também na capacidade de inferência e risco de viés. Observou-se considerável variância quanto ao tempo de exposição, intensidade, frequência, número de repetições e séries, dificultando na apresentação de dados que facilitam a estruturação de um protocolo de treinamento. Em um estudo também foi realizado o treinamento muscular expiratório juntamente ao TMI. Algumas variáveis foram estudadas somente em um dos estudos incluídos, necessitando de mais pesquisas para maior compreensão da temática.

CONCLUSÃO

O TMI promove benefícios na força muscular inspiratória e expiratória, capacidade funcional e função pulmonar. Sugere que a terapêutica pode apresentar efeitos positivos no padrão inflamatório sistêmico, na função endotelial, no controle da pressão arterial, na sensação de falta de ar, em parâmetros bioquímicos e em domínios da qualidade de vida relacionada a saúde. Necessita-se de mais estudos a respeito do TMI em pacientes com DRC dialíticos, para compreender melhor os efeitos da intervenção nas variáveis pouco estudadas.

Recomenda-se a inclusão do TMI nos Centros de Terapia Renal Substitutiva, em vista que é uma intervenção de fácil execução, de baixo custo e mais segura quando comparadas a outras modalidades de exercícios, podendo proporcionar efeitos positivos em variáveis que indicam melhores desfechos nesta população. A recomendação é que o treinamento seja realizado nas duas primeiras horas de diálise, iniciando-se sob carga leve ou moderada,

realizando o incremento de acordo com o aumento de força muscular inspiratória.

REFERÊNCIAS

- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398(10302):786-802.
- KDIGO- Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
- Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94(3):567-81.
- GBD- Global Burden of Disease (Chronic Kidney Disease Collaboration). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
- Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(9):1437-45.
- Wang XH, Mitch WE, Price SR. Pathophysiological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;Epub ahead of print. DOI: 10.1038/s41581-021-00498-0
- Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(3):219-28.
- Rezende PS, Andrade FP, Borba CFS, Rovedder PME. Pulmonary function, muscle strength, and quality of life have differed between chronic kidney disease patients and healthy individuals. *Ther Apher Dial*. 2021;ahead of print. DOI: 10.1111/1744-9987.13714.
- Göhl O, Walker DJ, Walterspacher S, Langer D, Spengler CM, Wanke T. et al. Respiratory Muscle Training: State of the Art. *Pneumologie*. 2016;70(1):37-48.
- Figueiredo PHS, Lima MMO, Costa HS, Martins JB, Flecha OD, Gonçalves PF. et al. 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*. 2018;13(7):e0200727.
- Azambuja ACM, Oliveira LZ, Sbruzzi G. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: What is new? Systematic review and Meta-analysis. *Phys Ther*. 2020;100(12):2099-109.
- Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reychler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(7):2178-88.
- De Medeiros AIC, Fuzari HKB, Rattesa C, Brandão DC, Marinho PEM. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *J Physiother*. 2017;63(2):76-83.
- Macedo LG, Elkins MR, Maher CG, Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C. There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):920-5.
- Soares V, Oliveira-Silva I, Silva MS, Venâncio PEM, Oliveira LVF, Lima WA, et al. Inspiratory muscle training improves strength and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal*. 2017;15:506. DOI: 10.17784/mtprehabjournal.2017.15.506
- Dipp T, Macagnan FE, Schandong J, Fernandes RO, Lemos LC, Plentz RD. Short period of high-intensity inspiratory muscle training improves inspiratory muscle strength in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(3):280-6.
- Campos NG, Marizeiro DF, Florêncio ACL, Silva IC, Meneses GC, Bezerra GF, et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Respir Med*. 2018;134:103-9.
- Figueiredo RR, Castro AAM, Napolene FMGG, Faray L, de Paula Júnior AR, Osório RAL. et al. Respiratory biofeedback accuracy in chronic renal failure patients: a method comparison. *Clin Rehabil*. 2012;26(8):724-32.
- Medeiros AIC, Brandão DC, de Souza RJP, Fuzari HKB, Barros CESR, Barbosa JBN, et al. Effects of daily inspiratory muscle training on respiratory muscle strength and chest wall regional volumes in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Disabil Rehabil*. 2019;41(26):3173-80.
- Pelizzaro CO, Thomé FS, Veronese FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(2):189-97.
- Yuenyongchaiwat K, Saengkrut P, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, Chaturattanachaiyaporn K, Charusisin N, et al. Effects of inspiratory muscle training and deep breathing training in chronic renal failure patients: A comparison randomized control trial. *J Med Assoc Thai*. 2020;103(suppl 3):37-42.
- Yuenyongchaiwat K, Namdang P, Vasinsarunkul P, Phongsukree P, Chaturattanachaiyaporn K, Pairojkitrakul S, et al. Effectiveness of inspiratory muscle training on respiratory fitness and breathlessness in chronic renal failure: A randomized control trial. *Physiother Res Int*. 2021;26(1):e1879.

23. Fernández-Lázaro D, Gallego-Gallego D, Corchete LA, Zoppino DF, González-Bernal JJ, Gómez BC, et al. Inspiratory muscle training program using the PowerBreath®: Does it have ergogenic potential for respiratory and/or athletic performance? A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):e6703. DOI:103390/ijerph18136703.
24. Marco E, Ramírez-Sarmiento AL, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J. et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):892-901.
25. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far. *J Nephrol*. 2021;34:1347-72.
26. Figueiredo PHS, Lima MMO, Costa HS, Gomes RT, Neves CDC, Oliveira ES, et al. The role of the inspiratory muscle weakness in functional capacity in hemodialysis patients. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173159.
27. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504-516.
28. McCormick R, Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: changes to life-style as a therapy. *Biogerontology*. 2018;19(6):519-536.
29. Ozalp O, Inal-Ince D, Cakmak A, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Savci S, et al. High-intensity inspiratory muscle training in bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Respirology*. 2018;24(3):246-53.
30. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, Demeyer H, McConnell A, Saey D, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax*. 2018;73(10):942-50.
31. Laciuga H, Rosenbek JC, Davenport PW, Sapienza CH. Functional outcomes associated with expiratory muscle strength training: narrative review. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(4):535-546.
32. Ramalho SHR, Cipriano Junior G, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC, et al. Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: Prognostic utility in a 10 years follow up cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0220638.
33. Pereira JLF, Galant LH, Rossi D, Rosa LHT, Garcia E, Brandão ABM, et al. Functional Capacity, Respiratory Muscle Strength, in Oxygen Consumption Predict Mortality in Patients with Cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;6940374. DOI: 10.1155/2016/6940374
34. Van Der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP, et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax*. 2004;59(12):1063-7.
35. Canales E, De La Maza MP, Hirsch S, Barrera G, Bunout D. Maximal expiratory pressure predicts mortality in patients hospitalized in medical and surgical wards. *Nutr Hosp*. 2018;35(3):683-88.
36. Figueiredo RIN, Azambuja AM, Cureau FV, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care*. 2020;65(8):1189-1201.
37. Santos TD, Pereira SN, Portela LOC, Cardoso DM, Lago PD, Guarda NS, et al. Moderate-to-high intensity inspiratory muscle training improves the effects of combined training on exercise capacity in patients after coronary artery by-pass graft surgery: A randomized clinical trial. *Int J Cardiol*. 2019;279:40-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.013.
38. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *Braz J Nephrol*. 2011;33(1):62-8.
39. Katayama A, Miyatake, Nishi H, Uzike K, Sakano N, Hashimoto H, et al. Evaluation of physical activity and its relationship to health-related quality of life in patients on chronic hemodialysis. *Environ Health Prev Med*. 2014;19(3):220-25.
40. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barillà A, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(2-3):205-11.
41. Johansen KL, Kaysen GA, Dalsymple LS, Grimes BA, Glidden DV, Anand S. et al. Association of physical activity with survival among ambulatory patients on dialysis: the Comprehensive Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):248-53.
42. Weiner DE, Tighiouart STH, Elsayed E, Bansal N, Griffith, Salem DN. et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):392-401.
43. Halle MP, Herting A, Kengne AP, Ashuntantang G, Rondeau E, Ridel C. Acute pulmonary oedema in chronic dialysis patients admitted into an intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):603-7.
44. Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care*. 2006;51(4):413-22.
45. Long B, Koyfman A, Lee CM. Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient. *Am J Emerg Med*. 2017;35(12):1946-55.
46. Yilmaz S, Yildirim Y, Yilmaz Z, Kara AV, Taylan M, Demir M, et al. Pulmonary function in patients with end-stage renal disease: Effects of hemodialysis and fluid overload. *Med Sci Monit*. 2016;22:2779-2784. DOI: 10.12659/msm.897480
47. Rapa SF, Di Lorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease – Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):263. DOI: 10.3390/ijms21010263.

48. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754.
49. Li WJ. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (São Paulo)*. 2015;70(4):301-11.
50. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
51. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M. et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*. 2020;25(21):5218. DOI: 10.3390/molecules25215218.
52. Kato A, Odamaki M, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A. High blood soluble receptor p80 for tumor necrosis factor-alpha is associated with erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(9):1838-44.
53. Neiryck N, Glorieux G, Schepers E, Verbeke F, Vanholder R. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic kidney disease: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122073.
54. Rashidlamir A, Saadatnia A. The effect of eight weeks of aerobic training on the plasma level of adiponectin, leptin, and resistin in healthy middle-aged men. *Sci Sports*. 2012;27(6):351-6.
55. Chung W, Jung ES, Shin D, Choi SH, Jung JY, Chang JH, et al. Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci*. 2012;27(4):377-381.
56. Hannedouche T, Fouque D, Joly D. Metabolic complications in chronic kidney disease: hyperphosphatemia, hyperkalemia and anemia. *Nephrol Ther*. 2018;14(suppl 6):17-25.
57. Van-Gelder MK, Abrahams AF, Joles JA, Kaysen GA, Gerritsen KGF, et al. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(6):906-13.
58. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):821-827.
59. Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(Suppl 1):S56-63. DOI: 10.2215/CJN.03090509.
60. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):134-9.
61. Vignon-Zellweger N, Heiden S, Emoto N. Renal function and blood pressure: molecular insights into the biology of endothelin-1. *Contrib Nephrol*. 2011;172:18-34. DOI: 10.1159/000328164.
62. Dhaun N, Moorhouse R, MacIntyre IM, Melville V, Oosthuizen W, Kimmitt RA, et al. Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role of endothelin-1. *Hypertension*. 2014;64(2):296-304. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03533
63. Boesen EI. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;21:25-34. DOI: 10.1016/j.coph.2014.12.007.
64. De Lucia CM, De Asis RM, Bayley EF. Daily inspiratory muscle training lowers blood pressure and vascular resistance in healthy men and women. *Exp Physiol*. 2018;103(2):201-11.
65. Ramos-Barrera GE, De Lucia CM, Bayley EF. Inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and sympathetic activity in older adults with OSA: a randomized controlled pilot trial. *J Appl Physiol*. 2020;129(3):449-58.
66. Craighead DH, Heinbockel TC, Freeberg KA, Rossman MJ, Jackman RA, Jankowski LR, et al. Time-Efficient Inspiratory Muscle Strength Training Lowers Blood Pressure and Improves Endothelial Function, NO Bioavailability, and Oxidative Stress in Midlife/Older Adults With Above-Normal Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13):e020980. doi: 10.1161/JAHA.121.020980
67. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):61-7.
68. Pillinger NL, Kam PC. A. Endothelial glycocalix: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(3):295-307.
69. Masola V, Zaza G, Arduini A, Onisto M, Gambaro G. Endothelial Glycocalyx as a Regulator of Fibrotic Processes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2996. doi: 10.3390/ijms22062996
70. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalix: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777-84.
71. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(11):1900-8
72. Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, Mogelvang R, Johansson PI. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care*. 2013;17(1):R32. doi: 10.1186/cc12532
73. Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. *J Clin Invest*. 2012;122(6):1991-2005.

74. Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, Kuo HT, Lee SC, Hwang SJ, et al. Angiotensin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0135181. doi: 10.1371/journal.pone.0135181.
75. Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, Kuo HT, Lee SC, Hwang SJ, et al. Angiotensin-2, Angiotensin-1 and subclinical cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease. *Sci Rep*. 2016;6:39400. doi: 10.1038/srep39400.
76. Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(2):194-202.
77. Hoffman M. Inspiratory muscle training in interstitial lung disease: a systematic scoping review. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):e20210089.
78. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Chronic kidney disease and acquired mitochondrial myopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(2):113-120.
79. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1491-7.
80. Villanego F, Naranjo J, Vígara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40(3):237-252.
81. Callaghan, P. Exercise: a neglected intervention in mental health care?. *J Psych Ment Health Nurs*. 2004;11(4):476-83.
82. Painter P, Marcus RL. Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):861-72.
83. Kursaj M, Dziubek W, Porebska M, Rozek-Piechura K. Can Inspiratory Muscle Training Improve Exercise Tolerance and Lower Limb Function After Myocardial Infarction? *Med Sci Monit*. 2019;25:5159-69.
84. Kofod LM, Hage T, Christiansen LH, Skalkam K, Martínez G, Godtfredsen NS, et al. Inspiratory muscle strength and walking capacity in patients with COPD. *Eur Clin Respir J*. 2019;7(1):1700086.
85. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
86. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(5):255-61.
87. Ramos-Barrera GE, DeLucia CM, Bailey EF. Inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and sympathetic activity in older adults with OSA: a randomized controlled pilot trial. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(3):449-58.