

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Ana Paula Oliveira Barbosa

**Efeito Agudo da Terapia de  
Fotobiomodulação Sobre a Força  
Muscular Isométrica de Quadríceps  
em Pacientes com Insuficiência  
Renal Crônica: ensaio clínico  
randomizado cruzado, duplo-cego,  
controlado por placebo.**

Porto Alegre

2024

Ana Paula Oliveira Barbosa

**Efeito Agudo da Terapia de  
Fotobiomodulação Sobre a Força  
Muscular Isométrica de Quadríceps  
em Pacientes com Insuficiência  
Renal Crônica: ensaio clínico  
randomizado cruzado, duplo-cego,  
controlado por placebo.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jociane Schardong

Porto Alegre

2024

### Catlogação na Publicação

Barbosa, Ana Paula Oliveira

Efeito agudo da terapia de fotobiomodulação sobre a força muscular isométrica de quadríceps em pacientes com insuficiência renal crônica: ensaio clínico randomizado cruzado, duplo-cego, controlado por placebo. / Ana Paula Oliveira Barbosa. -- 2024.

60 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2024.

Orientador(a): Profa. Dra. Jociane Schardong.

1. Insuficiência Renal Crônica. 2. Diálise Renal. 3. Terapia com Luz de Baixa Intensidade. 4. Fototerapia. 5. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. I. Título.

**Efeito Agudo da Terapia de Fotobiomodulação Sobre a Força Muscular Isométrica de Quadríceps em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica: ensaio clínico randomizado cruzado, duplo-cego, controlado por placebo.**

**BANCA AVALIADORA**

---

Dr. Rodrigo Della Méa Plentz  
Departamento de Fisioterapia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

---

Dra. Melina Hauck  
Departamento de Ciências da Saúde  
PPG Ciências da Reabilitação  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Dr. Gilson Pires Dorneles  
Hospital Moinhos de Vento - H MV

Porto Alegre  
2024

*À minha mãe Lourdes, meu pai  
Clarindo (in memoriam), meu irmão  
Valter (in memoriam) e meu esposo  
Ademir; minha base na vida.*

## AGRADECIMENTO

Enquanto eu finalizava as coletas e escrevia este trabalho, acompanhei de perto o diagnóstico e tratamento da doença de meu único irmão. Foi um ano difícil de luta contra um câncer agressivo. Ver sua resiliência em enfrentar e pensar somente no que era necessário ser feito para melhorar, sem querer saber os detalhes da doença; me ensinou que devemos fazer o que deve ser feito, custe o que custar, se queremos alcançar alguma coisa na vida. Todos os dias pensei em desistir do mestrado, mas mantive a escrita do artigo ao lado de seu leito, enquanto dividia leituras e cuidados de saúde. Infelizmente meu irmão não venceu, mas deixou um legado importante de generosidade e cuidado. Em seu final de vida, fez questão de reforçar o quanto acreditava em mim e que admirava minha determinação. As dificuldades foram grandes, precisei uma pausa, mas continuei. Menos de seis meses depois, minha mãe foi diagnosticada com a mesma doença. Um novo processo se inicia, mas em memória de meu irmão e em luta com minha mãe, concluo esta etapa.

Agradeço a Deus pelo dom da vida, da sabedoria, da perseverança e do amor. Agradeço por perdoar momentos de falta de fé e por me ensinar todos os dias a confiar em Ti, por aliviar a carga quando tudo parece difícil demais.

Agradeço a minha família. Aos meus pais, Clarindo Barbosa (*in memoriam*) e Lourdes Branchi, por todo carinho e zelo que sempre tiveram comigo, por me proporcionarem uma vida confortável e segura. Ao meu irmão Valter Barbosa (*in memoriam*), meu grande conselheiro e incentivador, que muito me “puxou a orelha”, mas sempre apoiou minhas decisões.

Agradeço ao meu esposo Ademir Borba, parceiro de vida há tantos anos, que acima de tudo é um grande companheiro, amigo e incentivador. Uma base que suporta meus sonhos e todos os altos e baixos que estão envolvidos no processo. Agradeço por fazer parte da minha vida e me deixar desfrutar de todo o teu amor.

Agradeço aos demais familiares e amigos, por compreenderem minhas faltas em reuniões e comemorações, por estarem disponíveis em momentos bons e ruins, por caminharem ao meu lado.

Agradeço aos colegas e docentes da graduação em Fisioterapia e PPG Ciências da Reabilitação da UFCSPA, pelas oportunidades e pelos conhecimentos compartilhados, essenciais na minha formação e construção profissional. Ao Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica, que acompanhei desde o início da graduação sob orientação do Prof. Dr. Rodrigo Plentz. Ao setor de Hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que permitiu a realização deste estudo. À Capes pelo incentivo financeiro. Às colegas Amanda Catelli e Lidiane Santos, que foram incansáveis nas coletas do mestrado e se tornaram grandes amigas. Aos pacientes que foram compreensíveis e amáveis, por se disporem ao avanço da ciência.

Agradeço à minha orientadora, Professora Dra. Jociane Schardong, exemplo de determinação e excelência. Agradeço por ter permitido que todo este processo acontecesse, desde minha iniciação científica em seu projeto de doutorado até o ingresso e desenvolvimento do meu mestrado. Agradeço por ter compartilhado sua paixão pela reabilitação de pacientes doentes renais crônicos. Por sua grande contribuição para o meu crescimento como pesquisadora, por seu conhecimento ético e científico, sua disponibilidade, suas críticas construtivas, discussões e reflexões. Ao apoio e compreensão em momentos difíceis, pelo incentivo e motivação que foram fundamentais para prosseguir este estudo.

Agradeço a todos que, de forma direta ou indireta, estiveram presentes na minha jornada. Sem grandes parcerias, nada disto seria possível.

*Today is gonna be the day  
That they're gonna throw it back to you  
By now, you should've somehow  
Realized what you gotta do  
I don't believe that anybody  
Feels the way I do about you now*

*Backbeat, the word is on the street  
That the fire in your heart is out  
I'm sure you've heard it all before  
But you never really had a doubt  
I don't believe that anybody  
Feels the way I do about you now*

*And all the roads  
We have to walk are winding  
And all the lights  
That lead us there are blinding*

*There are many things that I'd  
Like to say to you  
But I don't know how*

*Because maybe  
You're gonna be the one that saves me  
And after all  
You're my wonderwall*

(Noel Gallagher, Oasis)



*Nem você, eu ou ninguém vai bater tão forte quanto a vida. Mas a questão não é o quão forte você bate, mas sim o quanto você aguenta apanhar e continuar seguindo em frente. **O quanto você resiste e continua seguindo adiante.** É assim que se vence uma luta!*

*(Rocky Balboa)*

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) apresentam alteração da capacidade física e baixa tolerância ao exercício. A terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem apresentado efeito ergogênico ao exercício em estudos com diversas populações, podendo ser um tratamento adjuvante aos programas de reabilitação em pacientes com IRC. **Objetivo:** Avaliar o efeito agudo de diferentes doses de TFBM sobre a força muscular isométrica máxima de quadríceps, fadiga e dor muscular em membros inferiores de pacientes com IRC. **Métodos:** Este estudo se trata de um ensaio clínico randomizado cruzado, controlado por placebo, duplo cego. Pacientes adultos com IRC receberam quatro aplicações de TFBM, com diferentes doses de energia (30J, 60J, 90J ou placebo), administradas em ordem aleatória. Um intervalo de uma semana entre cada dose foi realizado, e o laser de 830 nm foi aplicado em seis pontos do músculo quadríceps. Imediatamente após a TFBM, foi realizada avaliação de força muscular isométrica máxima de quadríceps por dinamometria. Previamente à intervenção e posteriormente à avaliação de força muscular foram mensuradas a fadiga muscular (escala de percepção subjetiva de esforço de Borg modificada e lactato sanguíneo) e a percepção de dor em membros inferiores (escala visual analógica). **Resultados:** Quinze pacientes foram randomizados e 14 concluíram o estudo. Não houve diferença significativa entre as doses testadas para força muscular isométrica máxima do quadríceps direito ( $p=0,053$ ) e esquerdo ( $p=0,509$ ). A percepção de fadiga avaliada pela escala de Borg modificada não foi alterada ( $p=0,703$ ), assim como os níveis de lactato sanguíneo, independentemente da dose de TFBM e momento de mensuração ( $t_0$ :  $p=0,126$ ;  $t_3$ :  $p=0,667$ ;  $t_6$ :  $p=0,700$ ). Não houve mudança para a percepção de dor após a irradiação do quadríceps para nenhuma das doses de TFBM testadas ( $p=0,566$ ). **Conclusão:** Uma aplicação de TFBM, com dose de 30J, 60J ou 90J não alterou a força muscular isométrica máxima de quadríceps, a fadiga e a percepção de dor muscular em membros inferiores de pacientes IRC em HD.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Diálise Renal; Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Fototerapia; Ensaio Clínico Controlado Aleatório.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with chronic renal failure (CKF) present changes in physical capacity and low exercise tolerance. Photobiomodulation therapy (PBMT) has shown an ergogenic effect on exercise in studies with different populations and may be an adjuvant treatment to rehabilitation programs in CKF patients. **Objective:** To evaluate the acute effect of different doses of PBMT on maximum isometric quadriceps muscle strength, fatigue and muscle pain in the lower limbs on CKF patients. **Methods:** This study is a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover clinical trial. Adult patients with CKF received four PBMT applications, with different energy doses (30J, 60J, 90J or placebo), administered in randomly order. A one-week interval was maintained between each dose, and the 830 nm laser was applied to six points of the quadriceps muscle. Immediately after PBMT, maximum isometric quadriceps muscle strength was assessed by dynamometry. Before to the intervention and after the assessment of muscle strength, muscle fatigue (Borg rating of perceived exertion scale and blood lactate) and pain perception in the lower limbs (visual analogue scale) were measured. **Results:** Fifteen patients were randomized and 14 completed the study. There was no significant difference between the doses tested for maximum isometric muscle strength on the right ( $p=0.053$ ) and left ( $p=0.509$ ) quadriceps. The perception of fatigue assessed by the modified Borg scale was not altered ( $p=0.703$ ), as well as blood lactate levels, regardless of the BMFT dose and measurement time ( $t_0$ :  $p=0.126$ ;  $t_3$ :  $p=0.667$ ;  $t_6$ :  $p=0.700$ ). There was no change in pain perception after quadriceps irradiation for any of the BMFT doses tested ( $p=0.566$ ). **Conclusion:** An application of TFBM, with a dose of 30J, 60J or 90J did not alter the maximum isometric muscle strength of quadriceps, fatigue and perception of muscle pain in the lower limbs of CRF patients on HD.

Key words: Kidney failure, chronic; Renal dialysis; Low-level light therapy; Phototherapy; Randomized controlled trial.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Procedimentos da coleta de dados .....	49
Figura 2	Avaliação da força isométrica do músculo quadríceps por célula de carga .....	49
Figura 3	Diagrama de fluxo CONSORT dos participantes .....	50

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Parâmetros da Terapia de Fotobiomodulação .....	51
Tabela 1	Características dos pacientes admitidos no estudo.....	52
Tabela 2	Força máxima isométrica do quadríceps na primeira, segunda, terceira e quarta sessão de Terapia de Fotobiomodulação, independentemente da dose.....	53
Tabela 3	Valores para força máxima isométrica do quadríceps, fadiga e dor após Terapia de Fotobiomodulação .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Trifosfato de adenosina
CCO	Citocromo c-oxidase
CVF	Capacidade vital forçada
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Diálise peritoneal
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC	Índice de massa corpórea
IRC	Insuficiência renal crônica
LBI	Laser de baixa intensidade
LED	Diodo emissor de luz
NADH	Nicotinoamida adenina dinucleotídeo
PE <sub>máx</sub>	Pressão expiratória máxima
PI <sub>máx</sub>	Pressão inspiratória máxima
RAC	Razão albumina/creatinina urinárias
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TFBM	Terapia de fotobiomodulação
TGF	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TSL10	Teste de sentar e levantar de 10 repetições
URR	Urea reduction rate (Cálculo da taxa de redução da ureia)
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	14
1.1 Doença Renal Crônica .....	14
1.2 Síndrome Urêmica e Capacidade Física na IRC .....	16
1.3 Terapia de Fotobiomodulação e Exercício .....	20
2 OBJETIVOS.....	31
3 ARTIGO .....	32
4 CONCLUSÃO GERAL .....	54
5 IMPACTOS DO TRABALHO .....	55
ANEXOS .....	56
ANEXO A.....	56

## 1 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 1.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) apresenta um impacto significativo na saúde, sendo uma condição que afeta milhões de pessoas, estimando-se uma prevalência média na população mundial de 9,5% (1). Caracterizada por alterações tanto na estrutura quanto na função renal, resulta na incapacidade progressiva dos rins em filtrar e excretar resíduos metabólicos do corpo. Os principais fatores de risco para desenvolvimento da doença são diabetes mellitus (DM) tipo 1 ou 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade avançada, obesidade, histórico de doença cardiovascular, sedentarismo, tabagismo, uso de agentes nefrotóxicos, histórico de DRC na família, entre outros (2).

A DRC é definida pela lesão do parênquima renal (com função renal normal) e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses, independente da causa (3, 4). A avaliação e a classificação do acometimento renal são realizadas através da albuminúria, principalmente pela razão albumina/creatinina urinárias (RAC), e a avaliação da função renal é realizada por meio da taxa de filtração glomerular (TFG), utilizando-se também valores de creatinina sérica (1, 5, 6). O diagnóstico se dá através do controle de sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais, de imagem e histológicos (2, 7).

A DRC pode ser classificada em cinco estágios, sendo que o estágio 1 aquele que apresenta lesão renal com TFG normal ou aumentada ( $TFG >90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e o estágio 5, o mais grave e conhecido como fase terminal da DRC, que implica em falência funcional renal, com  $TFG <15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (3).

Na sua fase terminal, a DRC é denominada insuficiência renal crônica (IRC) (1, 6). De acordo com Atlas Global de Saúde Renal, publicado pela Sociedade Internacional de Nefrologia (1), a IRC acomete cerca de 0,1% da população mundial, com maior prevalência em países de rendimento médio-alto (0,1%) e países de rendimento elevado (0,2%), em comparação com países de rendimento baixo (0,05%) ou países de rendimento médio-baixo (0,07%).



O declínio gradual da função dos pacientes é inicialmente assintomático. Entretanto, a perda progressiva e irreversível da função renal leva o paciente à uma condição complexa conhecida como síndrome urêmica (2, 4). Diferentes acometimentos sistêmicos ocorrem com a falência renal avançada, como hipervolemia, hipercalemia, acidose metabólica, hipertensão, anemia, dislipidemia e doença mineral óssea (2, 6). Na IRC, os pacientes encontram-se completamente sintomáticos e, necessitam de terapia renal substitutiva (TRS) para manutenção de suas vidas (2, 4, 8). A TRS pode ser realizada através da diálise peritoneal (DP), hemodiálise (HD), hemodiafiltração (HDF) ou transplante renal (7).

O transplante renal é um tratamento efetivo para que os pacientes possam ter melhor qualidade de vida e independência, visto que o novo órgão recebido de doador vivo ou falecido é capaz de suprir as necessidades de suas funções. O transplante é indicado na fase terminal da doença, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (9, 10). Um transplante de rim costuma ser a melhor opção tanto do ponto de vista clínico quanto econômico, mas nem sempre há indicação cirúrgica. Nesses casos ou enquanto se espera por um doador, os pacientes realizam DP, HD ou HDF (1, 11).

O número de pessoas em diálise apresenta crescimento exponencial ao longo dos anos no Brasil. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise (12, 13), o país possui 872 centros de diálise com registro ativo na Sociedade Brasileira de Nefrologia, sendo a maior participação na região sul (31%). Em julho de 2022, 153.831 pacientes estavam em diálise, sendo que 95,3% realizam HD (4,6% desses em HDF) e 4,7% DP. A maioria dos pacientes é do sexo masculino (59%) e as principais doenças de base são HAS (33%) e DM (32%). Apesar do maior número dos centros serem do setor privado, a principal fonte de financiamento do serviço é o sistema público de saúde (80,3%).

Embora a TRS seja indispensável para a sobrevivência de pacientes com IRC, ela não é capaz de remover todas as toxinas urêmicas. O acúmulo de metabólicos ao longo do tempo gera disfunções orgânicas no paciente, devido à persistência de toxinas urêmicas ligadas a proteínas e pequenos peptídeos que não são efetivamente removidos pelas atuais modalidades de diálise (11, 14). Os principais métodos para quantificação e avaliação da

adequação da diálise são baseados no cálculo da depuração fracional de ureia (Kt/V) e cálculo da taxa de redução da ureia (URR - *urea reduction rate*) (15). Os valores mínimos recomendados para pacientes que realizam três sessões de HD semanais, são  $Kt/V \geq 1.2$  e  $URR \geq 65\%$  (15, 16).

## 1.2 Síndrome Urêmica e Capacidade Física na IRC

A síndrome urêmica da DRC é um termo usado para descrever anormalidades clínicas, metabólicas e hormonais associadas à insuficiência renal progressiva. Trata-se de um complexo sistema de envelhecimento acelerado e disfunção orgânica resultante da falha renal, associado às doenças cardiovasculares, doenças ósseas metabólicas, inflamação, desperdício de energia proteica, atrofia muscular, disbiose intestinal, anemia, disfunção neurológica e endócrina (17).

A doença cardiovascular (DCV) é a principal comorbidade da IRC, o risco cardiovascular é de 10 a 20 vezes maior em pacientes em diálise do que em indivíduos saudáveis (18). A presença da doença renal tem dois mecanismos principais que contribuem para o desenvolvimento de DCV: a liberação de hormônios, enzimas e citocinas pelo rim em resposta à lesão renal ou insuficiência renal, o que leva a alterações no sistema vascular, acelera o processo aterosclerótico e inflamatório; e, alterações hemodinâmicas que levam a danos cardíacos, como disfunção diastólica e sistólica, fibrose miocárdica e hipertrofia ventricular esquerda (19).

A IRC e a HD também estão associadas a complicações respiratórias como limitação de fluxo aéreo, desordens restritivas, redução da capacidade de difusão pulmonar, diminuição da resistência e da força muscular respiratória (20). Em estudos de avaliação pulmonar com esta população, Dipp et al (21) encontraram valores abaixo do predito para pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) mas não para pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>). Schardong et al (22) avaliaram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), PE<sub>máx</sub>, PI<sub>máx</sub> e identificaram valores reduzidos em todos desfechos.

A baixa densidade de massa corporal magra total e perda de fibras musculares, principalmente tipo II, podem contribuir para fraqueza muscular

periférica e respiratória, redução de função pulmonar, dispneia, fadiga e intolerância à atividade física (23). Em indivíduos saudáveis, a massa muscular esquelética é mantida por um equilíbrio de processos anabólicos (síntese proteica) e catabólicos (degradação proteica e liberação de energia). Entretanto, doenças crônicas como a IRC geram um desbalanço nestes processos ao estimular vias de degradação ao mesmo tempo que ativam mecanismos que prejudicam a síntese e a reparação das proteínas musculares. Os estímulos que iniciam a perda de proteína muscular incluem acidose metabólica, resistência à insulina e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), alterações hormonais, citocinas, processos inflamatórios, a própria diminuição do apetite e desnutrição (24-26). No entanto, mesmo que a massa muscular seja um determinante importante de função muscular, a força e o tamanho muscular são fatores interdependentes (25, 26).

Em pesquisas específicas sobre declínio de função muscular, principalmente em idosos e doentes crônicos, a terminologia sarcopenia tem sido mais explorada. A sarcopenia é uma doença muscular com diagnóstico baseado no tripé de redução de força muscular, associada à diminuição da massa e/ou redução da função muscular (27, 28). O uso destes dois critérios justifica-se pelo fato de que a fraqueza muscular, definida como falha na produção de força (29), pode ocorrer mais rápido e precocemente que a perda de massa muscular, assim como a manutenção ou ganho de massa não garante a prevenção de déficits funcionais (26).

Estudos anteriores demonstraram que a força muscular dos membros inferiores em pacientes submetidos à HD é menor do que em indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo (30, 31) e em pacientes idosos, a capacidade física chega a ser 50% menor (32). Logo, destaca-se que a sarcopenia está relacionada ao aumento da mortalidade e diminuição da qualidade de vida do paciente renal crônico (33).

Em estudo de Isoyama et al (31), a sarcopenia foi observada em 20% dos pacientes, enquanto 24% apresentavam apenas baixa taxa de massa muscular e 15% força muscular reduzida. Os autores encontraram risco aumentado de mortalidade em indivíduos com baixa força muscular, independentemente de suas reservas musculares serem adequadas. Achados semelhantes foram apontados por Kittiskulnam et al (26), na qual observaram

que reduções em força de preensão manual e também de velocidade de marcha foram associadas à mortalidade em pacientes IRC em HD.

Em outro estudo observacional, Matsuzawa et al (30) acompanharam 190 pacientes submetidos à HD por um período de até 7 anos e constataram que participantes com força muscular gravemente diminuída (<40%) tiveram um risco 2,7 vezes maior de morte do que aqueles com força muscular elevada ( $\geq 40\%$ ), e o efeito foi independente de idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), tempo de HD, comorbidades e marcadores de nutrição e inflamação.

A perda e a fraqueza muscular estão entre os principais mecanismos relacionados à fadiga crônica por esforço percebida durante o exercício em pacientes IRC em HD (34). A fadiga é um dos sintomas mais comumente relatados pelos pacientes com DRC e pode ser definida como a incapacidade de manter a força ou potência muscular (29) ou como aumento da sensação de fraqueza, cansaço e falta de energia (35). Geralmente surge nos estágios iniciais da DRC e aumenta em prevalência e gravidade conforme a doença progride, acometendo cerca de 97% dos pacientes com IRC (36). A fadiga é fortemente associada à pior qualidade de vida em termos de saúde física e geral (35).

Em um estudo genômico realizado por Granata et al (14), identificou-se que pacientes com IRC em HD apresentam um sistema respiratório mitocondrial desregulado e comprometido, principalmente na expressão das proteínas da subunidade codificada mitocondrial I (COX-I) e a subunidade IV com codificação nuclear (COX-IV) do complexo IV do sistema de fosforilação oxidativa. Tais achados foram intimamente associados ao aumento do estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), intimamente ligados à fraqueza muscular e fadiga.

Em um estudo de coorte de Jhamb et al (37), distintos fatores foram associados ao aumento da fadiga nestes pacientes, como a presença de DCV, albumina sérica baixa, sintomas depressivos, má qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e síndrome das pernas inquietas. Ainda, os autores observaram que pacientes com níveis mais elevados de fadiga apresentam maior probabilidade de desenvolver DCV e sintomas depressivos, usar benzodiazepínicos e ter níveis mais baixos de hemoglobina e albumina sérica.

A dor é outro sintoma comum relatado pelos pacientes com DRC estágio 5. Em revisão de Davison et al (38), identificou-se que mais de 58% dos pacientes sentem dor e 49% classifica sua dor como moderada ou grave. A dor tem origem predominantemente do sistema musculoesquelético, mas a dor neuropática e a dor crônica mista nociceptiva/neuropática são frequentes.

Muitos pacientes associam fortemente a dor, a fadiga e/ou carga global de sintomas a um maior sofrimento psicossocial, insônia e depressão (38), assim como redução da capacidade de exercício e função física, resultando na intolerância ao exercício, fatores prognósticos para redução de qualidade de vida, aumento da morbidade e mortalidade (36, 30). Dados populacionais sobre carga global de doenças estimam que a DRC representa 41,5 milhões de DALYs (anos de vida ajustados por incapacidade, ou seja, anos de saúde plena perdidos) e 1,4 milhões de mortes por DRC no ano de 2019 (6).

Pacientes em HD são menos ativos que pessoas saudáveis sedentárias (40). Em um estudo de Padrões de Prática e Resultados de Diálise (DOPPS), a análise de dados de 20.920 participantes indica que 43,9% dos pacientes não praticam nenhum exercício, enquanto apenas 5,7% praticam exercícios de forma regular com frequência de quatro a cinco vezes por semana (41).

Mudanças no estilo de vida, como a adoção da prática de exercícios físicos, consistem em uma excelente intervenção não medicamentosa para atenuar os efeitos da síndrome urêmica como a redução da força muscular, dor e a fadiga de pacientes com IRC (33, 38, 42), assim como para evitar a progressão da doença (5, 6). Desta forma, a prescrição de atividade física para pacientes em HD é uma estratégia que tem sido muito explorada e reconhecida devido aos seus benefícios bem estabelecidos na literatura para tratamento desta população (43, 44).

Em uma revisão sistemática e metanálise em rede, Ren e colaboradores (44) avaliaram a eficácia de nove diferentes modalidades de exercício intradiálítico no prognóstico de pacientes com IRC em HD, comparando-as aos cuidados usuais no tratamento da doença (grupo controle). Os resultados indicaram que o treinamento combinado aeróbico e resistido foi a melhor intervenção para aumentar a distância percorrida no TC6M e aumento do  $VO_2^{\text{máx}}$  nesta população, sugerindo uma melhoria significativa na capacidade cardiorrespiratória, na força muscular e *endurance*.

Recomenda-se que pessoas com DRC realizem atividade física de intensidade moderada pelo menos 150 minutos por semana ou até um nível compatível com a sua tolerância cardiovascular e física (6). O exercício é importante para pacientes com DRC com fadiga constante e capacidades funcionais diárias limitadas (29).

Nesse sentido, a TFBM tem sido amplamente estudada como recurso terapêutico para melhorar a *performance* durante o exercício, minimizar lesões musculares, reduzir dor e fadiga muscular e melhorar a recuperação muscular pós-exercício em indivíduos saudáveis, atletas e em diversas condições clínicas (16-21).

### **1.3 Terapia de Fotobiomodulação e Exercício**

A TFBM refere-se ao uso de fótons como radiação não térmica e não ionizante para alterar a atividade biológica com fins terapêuticos, podendo ser realizada através de laser de baixa intensidade (LBI), diodos emissores de luz (LEDs) ou ambos (45, 46). A descoberta inicial das propriedades benéficas da "bioestimulação a laser" foi realizada na década de 1960 pelo Dr. Endre Mester na Hungria, ao estudar irradiação de luz em tumor de ratos (47, 48). Entretanto os efeitos e mecanismos de ação da TFBM envolvem uma série complexa de processos bioquímicos e celulares, ainda não totalmente elucidados (46, 49).

A principal ação envolve a absorção de fótons pelos tecidos através dos cromóforos endógenos presentes nas organelas citoplasmáticas, que pode estimular reações bioquímicas celulares, aumentar a permeabilidade iônica (especialmente para íons cálcio), melhorar o mecanismo de transporte na membrana plasmática e alterar a morfologia e a atividade mitocondrial, ou seja, transformar energia luminosa em energia química (50, 51).

Um dos cromóforos mais importantes é a citocromo c-oxidase (CCO), presente na unidade IV na cadeia respiratória, localizada na membrana interna das mitocôndrias. O aumento da expressão da CCO leva a um aumento na produção de nicotinoamida adenina dinucleotídeo (NADH) e trifosfato de adenosina (ATP), principais fontes de energia celular (52-54). A CCO também influencia a fotodissociação de óxido nítrico (49), a aceleração da remoção de lactato (55) e modula os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP ou

AMP cíclico) e ROS (47). Embora a luz possa induzir a formação de ROS em concentrações moderadas, ela também pode ativar sistemas antioxidantes celulares que ajudam a neutralizá-las, promovendo um equilíbrio redox nas células (56).

Diversos estudos experimentais e com humanos têm explorado a TFBM devido aos seus efeitos analgésico, anti-inflamatório e regenerativo (51, 57, 58). O aumento da produção de oxigênio molecular e ATP através da ativação mitocondrial, estimula a atividade do ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) para síntese de proteínas reguladoras do ciclo celular. Assim, a TFBM pode influenciar várias vias de sinalização intracelular, incluindo vias relacionadas ao crescimento celular, diferenciação, proliferação e sobrevivência celular. Além disso, a exposição à luz pode desencadear a liberação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, bem como fatores de crescimento, que desempenham papéis importantes na regulação do processo de cicatrização e reparo tecidual (54, 56).

Outros efeitos associados à TFBM são o estímulo à angiogênese e regulação da dor. A luz pode promover a formação de novos vasos sanguíneos, visto que haverá aumento na oferta hemodinâmica de oxigênio e no volume total de sangue ao redor da área irradiada devido à necessidade de mais oxigênio e elétrons (59). Isto pode ser benéfico para melhorar o suprimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos e facilitar o processo de cicatrização. Também pode atuar nos receptores de dor, diminuindo a sensibilidade e a transmissão dos sinais algícos ao sistema nervoso central (51, 54).

Os efeitos terapêuticos da fotobiomodulação, ou seja, bioestimulação ou bioinibição de funções químicas e fisiológicas, estão relacionados ao uso de parâmetros adequados, de comprimento de onda e dose de energia, dentro de uma janela terapêutica específica (45, 52, 54, 60). A TFBM apresenta uma resposta bifásica referente à dose aplicada, que pode ser descrita através da Lei de Arndt-Schulz. Desta forma, estudos indicam que níveis insuficientes de energia não geram efeitos, níveis crescentes de estímulos aceleram as reações biológicas até que um pico seja alcançado e, após este pico, níveis mais elevados terão um efeito reduzido ou até mesmo prejudicial (48, 55).

Dito isto, a TFBM tem sido observada como um potencial recurso ergogênico ao exercício, com o objetivo de melhorar o desempenho e a recuperação após o exercício (53, 61-63). Devido ao aumento da produção de ATP e da atividade da membrana plasmática, a TFBM quando aplicada em combinação com exercício físico, tem apresentado efeitos positivos em melhora de desempenho e força e redução de fadiga muscular (52). Adicionalmente, o tratamento com laser terapêutico reduz a manifestação de indicadores bioquímicos como lactato no sangue, creatina quinase e níveis de proteína C reativa, além de promover uma recuperação muscular mais rápida entre as sessões de atividade física (53). Evidências têm apontado que tais desfechos de melhora no desempenho e proteção celular para recuperação rápida pós-exercício são potencializados quando a fototerapia é administrada antes do exercício resistido em indivíduos saudáveis e atletas (52, 62, 63).

Com base em estudos anteriores, que mostraram resultados positivos da TFBM sobre a *performance* muscular durante o exercício em indivíduos hígidos, pesquisas começaram a ser desenvolvidas para verificar se efeitos semelhantes poderiam ser obtidos em indivíduos com doenças crônicas (49, 53, 64). Em um estudo com pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Miranda et al (64) avaliaram o efeito agudo da irradiação de 180J no músculo quadríceps antes do exercício, através de um cluster com 4 lasers superpulsado 905 nm; 4 LEDs 875 nm; e 4 LEDs 640 nm. Os autores encontraram resultados significativos nos testes de resistência muscular principalmente nos desfechos pico de torque (20,2%) e trabalho total do membro inferior (12%) avaliado por dinamômetro isocinético. Resultados também foram significativos para contração isométrica voluntária máxima, sensação de dispneia e fadiga em membros inferiores quando comparado ao grupo placebo. Em outro estudo, Miranda et al (65) avaliaram o efeito agudo da TFBM associada a campo eletromagnético (510J através de diodos laser superpulsados 905nm, LEDs 875 nm e LEDs 640 nm) aplicado antes do exercício em pacientes com DPOC. O grupo tratado aumentou significativamente o número de passos durante o teste de esforço cardiopulmonar de 6 minutos e reduziu a pontuação em escalas de percepção de dispneia e de fadiga de membros inferiores comparado a placebo.



Em ensaio clínico randomizado, Bublitz et al (53) avaliaram o efeito agudo da TFBM (808 nm, 28J) sobre o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6M), sendo a radiação aplicada no quadríceps de pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados encontrados foram significativos para redução da pontuação da escala de Borg sobre a percepção subjetiva de esforço do grupo tratado, enquanto o grupo que recebeu placebo não teve alteração em relação à linha de base. Os dados também foram significativos na comparação entre grupos, com redução significativa do grupo intervenção. Além disso, o grupo intervenção não mostrou diferença estatística para o nível de lactato sanguíneo, enquanto o grupo controle apresentou aumento de lactato ao longo dos tempos analisados (3, 6 e 30 minutos) em relação ao repouso. A distância percorrida no TC6M não foi alterada para nenhum dos grupos.

Poucos estudos exploraram os efeitos da TFBM sobre o desempenho funcional em pacientes com IRC. Macagnan et al (49) realizaram um ensaio clínico randomizado cruzado para avaliar o efeito agudo de diferentes doses de LBI sobre a força de preensão palmar de pacientes em HD e observaram incremento deste desfecho quando os pacientes receberam doses de radiação de 60 e 90J (dose total) sobre o membro superior.

Schardong et al (59) avaliaram o efeito crônico do LBI na capacidade funcional, força de membros inferiores, espessura e ecogenicidade muscular, percepção de dor, fadiga e qualidade de vida de pacientes em HD. Os resultados encontrados demonstraram que a TFBM (180J/perna) aplicada como monoterapia por oito semanas, nos músculos quadríceps e gastrocnêmio, aumentou a distância percorrida no TC6M e reduziu o tempo para realização do teste de sentar e levantar de 10 repetições (TSL10), sinalizando a melhora da capacidade funcional e da força muscular. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para os demais desfechos avaliados.

Conforme mencionado anteriormente, pacientes com IRC e em HD de longa data apresentam baixos índices de atividade física e intolerância à sobrecarga, assim, a TFBM pode ser uma estratégia para melhora da função muscular. Estudos prévios com esta população observaram resultados positivos quando avaliado o efeito agudo da TFBM no membro superior e quando

avaliado o efeito crônico sobre o membro inferior. Até o momento e no melhor do nosso conhecimento, não há evidência a respeito do efeito agudo desta terapia quando aplicada no membro inferior sobre desfechos como força muscular isométrica máxima de quadríceps, percepção de dor, fadiga e, tampouco existe consenso sobre a dose ótima para aplicação desta terapia em membros inferiores.

## REFERÊNCIAS

1. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *bmj*. 2019;367. doi: 10.1136/bmj.l5873. PMID: 31672760.
2. Brasil. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2014;1:1-37.
3. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266. PMID: 11904577.
4. Junior JER. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 suppl. 1):1-3.
5. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*. 2013;3(1):5-14. doi: 10.1038/ki.2013.243. PMID: 23989362.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
7. Nefrologia SBD. Diretrizes Clínicas Para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. *Assoc Médica Bras*. 2014;37.
8. Cheema BSB, Fiatarone Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *American journal of nephrology*. 2005;25(4):352-64. doi: 10.1159/000087184. PMID: 16088076.
9. Paiva EVd, Andrade EdO. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. *Acta oncol bras*. 2003:453-.
10. Quintana AM, dos Santos Weissheimer TK, Hermann C. Atribuições de significados ao transplante renal. *Psico*. 2011;42(1).
11. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(10):573-85. Doi: 10.1038/s41581-020-0315-4
12. Nerbass FB, Lima HN, Thome FS, Vieira Neto OM, Sesso R, Lugon JR. Brazilian Dialysis Survey 2021. *J Bras Nefrol*. 2023;45(2):192-8. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0083en
13. Nerbass FB, Lima HDN, Moura-Neto JA, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2022. *J Bras Nefrol*. 2023. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0062en

14. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P, et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC genomics*. 2009;10(1):1-13. PMID: 19698090; PMCID: PMC2737002.
15. Manente M, Thomé F, Manfro R. Reprodutibilidade dos parâmetros de adequação da hemodiálise crônica. *Jornal Brasileira de Nefrologia*. 2004;26(4):181-9.
16. Breitsameter G, Figueiredo AE, Kochhann DS. Cálculo de Kt/V em hemodiálise: comparação entre fórmulas. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2012;34:22-6. doi: 10.1590/S0101-28002012000100004
17. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F, et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):360-73. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4
18. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1603. doi: 10.7759/cureus.1603 doi: 10.7759/cureus.1603
19. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Bohm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-72. 10.1161/circulationaha.120.050686
20. Campos NG, Leite LC, da Costa RF, Rebouças ERN, Miranda LR, Arruda FL, et al. Avaliação da força muscular respiratória e função pulmonar de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. *Saúde Coletiva (Barueri)*. 2021;11(66):6529-42. doi: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i66p6529-6542>
21. Dipp T, Silva AMVd, Signori LU, Strimban TM, Nicolodi G, Sbruzzi G, et al. Respiratory muscle strength and functional capacity in end-stage renal disease (ESRD). *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2010;16:246-9. doi: 10.1590/S1517-86922010000400002
22. Schardong TJ, Lukrafka JL, Garcia VD. Avaliação da Função Pulmonar e da Qualidade de Vida em Pacientes com Doença Renal Crônica Submetidos à Hemodiálise. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2008;30(1):40-7.
23. Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Kyriakides T, et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC Nephrol*. 2013;14:194. doi: 10.1186/1471-2369-14-194.
24. Wang XH, Mitch WE, Price SR. Pathophysiological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(3):138-52. Doi: 10.1038/s41581-021-00498-0.
25. Slee A, McKeaveney C, Adamson G, Davenport A, Farrington K, Fouque D, et al. Estimating the prevalence of muscle wasting, weakness, and sarcopenia in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition*. 2020;30(4):313-21. Doi: 10.1053/j.jrn.2021.01.002

26. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney international*. 2017;92(1):238-47. Doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024.
27. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
28. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med*. 2021;53(6):jrm00209.
29. Chang Y, Cheng SY, Lin M, Gau FY, Chao YF. The effectiveness of intradialytic leg ergometry exercise for improving sedentary life style and fatigue among patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud*. 2010;47(11):1383-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.05.002.
30. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Yamamoto S, Kutsuna T, Ishii A, et al. Relationship between lower extremity muscle strength and all-cause mortality in Japanese patients undergoing dialysis. *Phys Ther*. 2014;94(7):947-56. doi: 10.2522/ptj.20130270
31. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2014;9(10):1720. Doi: 10.2215/CJN.10261013
32. Sterky E, Stegmayr BG. Elderly patients on haemodialysis have 50% less functional capacity than gender- and age-matched healthy subjects. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(5):423-30. doi: 10.1080/00365590500199319
33. Chatzipetrou V, Begin MJ, Hars M, Trombetti A. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review of Prevalence, Risk Factors, Association with Outcomes, and Treatment. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(1):1-31. Doi: 10.1007/s00223-021-00898-1
34. Schardong J, Marcolino MAZ, Plentz RDM. Muscle Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1088:393-412. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3\_18.
35. Burdelis REM, Cruz FJSM. Prevalence and predisposing factors for fatigue in patients with chronic renal disease undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023;141:e2022127. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0127.R1.01122022>
36. Kirkman DL, Bohmke N, Carbone S, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Franco RL, et al. Exercise intolerance in kidney diseases: physiological contributors and therapeutic strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(2):F161-F73. doi: 10.1152/ajprenal.00437.2020.
37. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, et al. Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage

renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *American journal of nephrology*. 2014;38(6):489-95. doi: 10.1159/000356939

38. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial*. 2014;27(2):188-204. doi: 10.1111/sdi.12196.

39. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, Hoymans VY, Verpooten GA, Vrints CJ, et al. Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2064-72. doi: 10.1093/ndt/gfw303

40. Mallamaci F, Pisano A, Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the exercise introduction to enhance trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 2):ii18-ii22. doi: 10.1093/ndt/gfaa012

41. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):3050-62. doi: 10.1093/ndt/gfq138.

42. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(3):511-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.009.

43. Liu, C., Yang, J., Li, H., Deng, Y., He, P., Zhang, J., ... Zhang, M. (2024). Comparative efficacy of exercise modalities for general risk factors, renal function, and physical function in non-dialysis chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Renal Failure*, 46(2). <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2373272>

44. Ren N, Yang H, Cai Z, Wang R, Wang Z, Zhao Y, Miao C, Chen Y, Zhang Y, Zhu X, Chen H, Zhang Q. Comparative efficacy of nine exercise methods on the prognosis in chronic kidney disease patients with hemodialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023 Oct 5;28(1):401. doi: 10.1186/s40001-023-01270-9. PMID: 37798739; PMCID: PMC10552225.

45. Hauck M, Schardong J, Donini G, Normann TC, Plentz RDM. Effects of photobiomodulation therapy (PBMT) over endothelial function in healthy individuals: a preliminary crossover clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):104. doi: 10.1007/s10103-023-03762-w

46. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Frontiers in oncology*. 2022;12:927685. doi: 10.3389/fonc.2022.927685

47. Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3). doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.

48. Bian J, Liebert A, Bicknell B, Chen X-M, Huang C, Pollock CA. Therapeutic potential of photobiomodulation for chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):8043. doi: 10.3390/ijms23148043.

49. Macagnan FE, Baroni BM, Cristofoli EZ, Godoy M, Schardong J, Plentz RDM. Acute effect of photobiomodulation therapy on handgrip strength of chronic kidney disease patients during hemodialysis. *Lasers Med Sci.* 2019;34(4):835-40. Doi: 10.1007/s10103-018-2593-7
50. Rossato M, Dellagrana RA, Sakugawa RL, Baroni BM, Diefenthaler F. Dose-Response Effect of Photobiomodulation Therapy on Muscle Performance and Fatigue During a Multiple-Set Knee Extension Exercise: A Randomized, Crossover, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(12):758-65. Doi: 10.1089/photob.2020.4820
51. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *Journal of lasers in medical sciences.* 2014;5(2):58.
52. Vanin AA, Verhagen E, Barboza SD, Costa LOP, Leal-Junior ECP. Photobiomodulation therapy for the improvement of muscular performance and reduction of muscular fatigue associated with exercise in healthy people: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):181-214. doi: 10.1007/s10103-017-2368-6
53. Bublitz C, Renno AC, Ramos RS, Assis L, Sellera CA, Trimer R, et al. Acute effects of low-level laser therapy irradiation on blood lactate and muscle fatigue perception in hospitalized patients with heart failure—a pilot study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1203-9. Doi: 10.1007/s10103-016-1965-
54. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Frigo L, De Marchi T, Rossi RP, de Godoi V, et al. Effects of low-level laser therapy (LLLT) in the development of exercise-induced skeletal muscle fatigue and changes in biochemical markers related to postexercise recovery. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40(8):524-32. Doi: 10.2519/jospt.2010.3294
55. Huang Y-Y, Chen AC-H, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-response.* 2009;7(4):dose-response. 09-027. Hamblin. doi: 10.2203/dose-response.11-009.Hamblin
56. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation—underlying mechanism and clinical applications. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(6):1724. doi: 10.3390/jcm9061724.
57. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering.* 2012;40:516-33. doi: 10.1007/s10439-011-0454-7
58. Gupta A, Avci P, Sadasivam M, Chandran R, Parizotto N, Vecchio D, et al. Shining light on nanotechnology to help repair and regeneration. *Biotechnology advances.* 2013;31(5):607-31. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.08.003
59. Schardong J, Falster M, Sisto IR, Barbosa APO, Normann TC, de Souza KS, et al. Photobiomodulation therapy increases functional capacity of patients with chronic kidney failure: randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2021;36(1):119-29. Doi: 10.1007/s10103-020-03020-3
60. Felician MCP, Belotto R, Tardivo JP, Baptista MS, Martins WK. Photobiomodulation: Cellular, molecular, and clinical aspects. *Journal of*

Photochemistry and Photobiology. 2023;100197. Doi: 10.1016/j.jpap.2023.100197

61. Dellagrana RA, Rossato M, Sakugawa RL, Lazzari CD, Baroni BM, Diefenthaler F. Dose-response effect of photobiomodulation therapy on neuromuscular economy during submaximal running. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):329-36. doi: 10.1007/s10103-017-2378-4.
62. Borsa PA, Larkin KA, True JM. Does phototherapy enhance skeletal muscle contractile function and postexercise recovery? A systematic review. *J Athl Train.* 2013;48(1):57-67. doi: 10.4085/1062-6050-48.1.12
63. Leal-Junior EC, Vanin AA, Miranda EF, de Carvalho Pde T, Dal Corso S, Bjordal JM. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):925-39. doi: 10.1007/s10103-013-1465-4
64. Miranda EF, de Oliveira LV, Antonialli FC, Vanin AA, de Carvalho Pde T, Leal-Junior EC. Phototherapy with combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes is beneficial in improvement of muscular performance (strength and muscular endurance), dyspnea, and fatigue sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):437-43. doi: 10.1007/s10103-014-1690-5
65. Miranda EF, Diniz WA, Gomes MVN, de Oliveira MFD, de Carvalho PTC, Leal-Junior ECP. Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2019;34(4):711-9. doi: 10.1007/s10103-018-2645-z.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral:

- Avaliar o efeito agudo de diferentes doses de TFBM sobre a força muscular isométrica de quadríceps em pacientes com IRC.

### 2.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar o efeito agudo de diferentes doses de TFBM em pacientes com IRC sobre:
  - Fadiga muscular de membros inferiores;
  - Dor muscular de membros inferiores.

### 3 ARTIGO

## ACUTE EFFECT OF PHOTOBIMODULATION THERAPY IN QUADRICEPS STRENGTH, FATIGUE AND PAIN OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CROSSOVER CLINICAL TRIAL

(Formatado conforme normas do periódico *Lasers in Medical Science*,  
*Qualis A2, Fator de Impacto 2.1*)

**AUTHORS:** Ana Paula Oliveira Barbosa<sup>1</sup>, Lidiane Martins Santos<sup>1</sup>, Amanda Marques Catelli<sup>1</sup>, Degiane Rocha da Rosa<sup>2</sup>, João Carlos Goldani<sup>2</sup>, Graciele Sbruzzi<sup>3</sup>, Jociane Schardong<sup>1,2</sup>

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

\* Corresponding author

Jociane Schardong, PhD

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Sarmento Leite Street, 245

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Zip code: 90050-170

Phone/Fax: +55 (51) 3303-9000

E-mail: [jocianeschardong@gmail.com](mailto:jocianeschardong@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** A single application of photobiomodulation therapy (PBMT) has been explored due to regenerative and analgesic muscular effects in healthy and ill populations. However, these findings are still unknown in patients with chronic kidney failure (CKF), who suffer from multisystemic dysfunction due to the accumulation of uremic toxins, including sarcopenia. This study aimed to evaluate the acute effects of different doses of PBMT on quadriceps strength, fatigue and muscle pain in CKF patients. **Methods:** Randomized, double-blind, placebo controlled crossover clinical trial, with fourteen participants received four doses (30J, 60J, 90J or placebo) of PBMT (830nm, 4 diodes x 200mW) in quadriceps muscle, at one-week intervals. The maximum isometric quadriceps strength was measured by dynamometry using a load cell. The fatigue was assessment by Borg rating of perceived exertion scale and blood lactate. Leg pain was measured by visual analogue scale. **Results:** The acute use of different doses of PBMT revealed no significant changes in quadriceps strength (right leg,  $p=0.53$ ; left leg,  $p=0.509$ ). No differences were observed between PBMT doses in muscle fatigue in serum blood lactate at any of the measured times (0, 3 and 6 minutes later) or by Borg scale. Muscle pain was not influenced by the application of any dose of PBMT. **Conclusion:** One application of PBMT did not increase quadriceps strength and did not reduce fatigue and pain in the lower limbs in CKF patients, regardless the therapeutic dose used. Further clinical trials are needed to understand the therapeutic potential of PBMT in patients with CKF.

**Key words:** Kidney failure, chronic; Renal dialysis; Low-level light therapy; Phototherapy; Randomized controlled trial.

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a condition that affects the health of millions of people around the world, with an estimated 9.5% average prevalence of the population [1]. CKD is defined by parenchymal damage and/or decreased renal function for a period of more than three months [2]. In the most severe phase of disease known as chronic kidney failure (CKF), patients are candidates for kidney transplantation and/or life-sustaining renal replacement therapy, such as hemodialysis (HD) [3-4].

Organic dysfunction resulting from kidney failure and accumulation of uremic toxins is associated with cardiovascular, musculoskeletal, inflammatory, endocrine, neurological and respiratory disorders, among others [5]. Patients with CKD have a protein synthesis imbalance caused by metabolic acidosis, resistance to insulin and insulin-like growth factor type 1 (IGF1), hormonal changes, cytokines, mitochondrial respiratory chain dysfunction, inflammatory processes, diminished appetite and increased malnutrition [6-9]. Thus, they have low total lean body mass density and loss of muscle fibers, mainly type II [7].

Sarcopenia is characterized by reduced muscle strength associated with decreased mass and/or reduced muscle function, and affects approximately 20% of kidney patients undergoing HD [10]. Sarcopenia and chronic fatigue due to exertion are related to reduced exercise capacity and tolerance, decreased quality of life and increased mortality in CDK patients [11]. Therefore, lifestyle changes such as the adoption of physical exercise, are an excellent non-drug intervention to mitigate the effects of uremic syndrome [11-13], thus reducing the risk of disease progression and severity [14].

Studies have explored photobiomodulation therapy (PBMT) due to analgesic, anti-inflammatory and regenerative effects [15-17], as well as ergogenic resource for exercise [18]. PBMT refers to the use of photons as non-thermal, non-ionizing radiation to alter biological activity for therapeutic purposes. Increased expression of cytochrome c-oxidase (CCO) photoreceptors in the mitochondrial respiratory chain, stimulated by PBMT, leads to an increase in adenosine triphosphate (ATP) production, in photodissociation of nitric oxide (NO) [19], in promoting lactate removal [20] and reactive oxygen species (ROS) level modulation [21]. These effects improve mitochondrial activity providing greater cellular energy, reducing oxidative stress and favoring microcirculation [19-21].

Patients with CKF and long-term HD have low levels of physical activity and intolerance to overload, therefore, PBMT can be a strategy to improve muscle function, making exercise easier. A previous study on this population observed positive results when evaluating the acute effect of PBMT on handgrip strength [19]. To date, to the best of our knowledge, no study has evaluated the acute effect of PBMT on the muscle strength of the lower limbs of patients with CKF undergoing HD. Furthermore, the optimal dose of PBMT for this muscle group is unknown. Thus, this study aimed to evaluate the acute effect of different doses of PBMT on isometric quadriceps muscle strength, fatigue and muscle pain in patients with CKF on HD.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Design and ethical aspects**

This study is a randomized, double-blind, placebo controlled crossover clinical trial, conducted in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) recommendations [22-23]. The project was reviewed and approved by the Human Research Ethics Committees of *Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre* (ISCOMPA) hospital (CAAE: 59705722.1.0000.5335; report number: 5.531.413) and registered in the ClinicalTrials.gov system (NCT05881772). The evaluations and procedures were performed at the HD outpatient center at Policlínica Santa Clara of ISCOMPA hospital, between June and August 2023, in accordance with the ethical standards of the Declaration of *Helsinki*, revised in 2013 in Brazil. The volunteers that fulfilled the eligibility criteria signed the free and informed consent form prior to any procedure. Isometric quadriceps muscle strength was considered the primary outcome of the study. Fatigue and muscle pain perception were considered secondary outcomes.

### **Eligibility criteria**

Patients with CKF on HD for a period equal to or greater than three months, both sexes, aged between 18 and 80 years old, adequate urea clearance [urea reduction ratio (URR)  $\geq 65\%$ ] and weekly dialysis frequency of three times/week were included in the study. Exclusion criteria were: inability to understand commands to perform the evaluations; epidermal lesions at the site of the PBMT application; stroke sequelae; recent acute myocardial infarction (two months); uncontrolled hypertension (systolic

pressure >230 mmHg and diastolic pressure >120 mmHg); IV grade heart failure according to the New York Heart Association or decompensated; unstable angina; deep venous thrombosis in the lower limbs; incapacitating osteoarticular or musculoskeletal disease; uncontrolled diabetes (glycemia>300mg/dL); febrile state and/or infectious disease, systemic lupus erythematosus; and cancer.

### **Procedures**

All the patients from HD outpatient center were invited to participate in the study. Those who showed interest had their electronic medical records consulted to verify the eligibility criteria. Identification, demographic and anthropometric data, risk factors and cause that led to CKF were collected from patients included in the study. After enrollment, patients were randomized to the order in which they would receive the four doses of PBMT. The assessment and intervention procedures were carried out in a multidisciplinary office, at the HD outpatient center, free from noise and external interruptions.

#### *Randomization and blindness*

The patients received four doses of PBMT (30 J, 60 J, 90 J or placebo), with a one-week interval between them, and according to the individual randomization order. Randomization was performed by a researcher external to the study, using the [www.random.org](http://www.random.org) website. The dose was revealed to the intervention therapist only before the application of the PBMT to ensure concealment of the allocation. Participants and the outcome evaluator were blinded to the therapeutic dose. Participants used protective glasses and headphones with music during the application of PBMT, and the evaluator was instructed to leave the room during the interventions. Still, the cluster was maintained at each application point for one minute, regardless of the dose.

#### *Evaluations*

All assessment procedures were performed prior to the second weekly hemodialysis session over four weeks. The PBMT doses were administered at one-week intervals to avoid the residual effect of the previous dose. Patients were instructed to not perform any effort or physical exercises prior to the assessment and to wear comfortable clothing on the day of the tests. The assessments were performed before irradiation of the quadriceps with PBMT in the following order: 1) Perceived exertion; 2)

Measurement of blood lactate; 3) Assessment of muscle pain in the lower limbs. After the PBMT application and the subsequent performance of the maximum isometric quadriceps strength test, the following assessments were repeated: 4) Perceived exertion; 5) Measurement of blood lactate (times 0, 3 and 6 minutes); 6) Assessment of muscle pain in the lower limbs (Figure 1). All assessments were conducted by trained researchers who were blinded to the doses of PBMT applied (LMS and AMC).

#### a) Maximum Isometric Quadriceps Strength Evaluation

The maximum isometric quadriceps strength was measured by dynamometry using a load cell (SDS 1000, traction mode, nominal capacity of 200 kg, 0.1 kg resolution). It was calibrated and connected to a data acquisition system (Miotool, model 400 USB, Miotec, Porto Alegre/RS, Brazil). The patient was positioned in sitting position on a litter with an adapted back support. The initial position was an angle of 90° degrees of hip and knee flexion. The participant was asked to perform and maintain knee extension at a 60° angle (Figure 2). As a previous study, the load cell position was fixed using a velcro ankle strap to guarantee a perpendicular alignment of the sensor [24]. For the patient's angle position, an acrylic goniometer (ProFisiomed, Porto Alegre, RS, Brazil) with a one-degree resolution was used.

The patient was instructed to perform and sustain the maximum isometric force generated by the quadriceps for five seconds and receiving verbal stimulation through standardized phrases [24-25]. A minimum number of three and a maximum of five measurements were taken, with a two-minute rest interval between them. Only standardized measurements were considered valid, excluding those with a value greater or less than 10%. The force peak generated was considered for analysis. Measurements were recorded using the MiotecSuite 1.0 software and analyzed using the Miograph program and expressed in kgF units.

The maximum isometric strength of the quadriceps evaluation was executed immediately after irradiation of the PBMT dose in the patient's right lower limb. After measurements of the right limb, the left lower limb was irradiated, and the assessment of maximum isometric quadriceps strength was performed.

#### b) Muscle Fatigue Evaluation

Muscle fatigue was measured using the Borg Rating of Perceived Exertion Scale and blood lactate levels. The patient was asked about the “tiredness of his legs” and

instructed to quantify it, where 0 indicates no effort or fatigue and 10 indicates maximum effort [26].

Lactate levels (mmol/L) were measured through a drop of blood on a BM-Lactate reagent strip (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), which was then introduced into the Accutrend® Lactate meter (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). To collect capillary blood, automatic self-lancets (G-Tech® - 28G needle) were used at the end of the index finger. Lactate was measured before PBMT application (basal), immediately after the maximum isometric quadriceps strength evaluation of both legs (time 0 - t0), three (t3) and six (t6) minutes later [27].

### c) Muscle Pain Evaluation

Lower limb muscle pain was measured using the visual analogue scale (VAS), where point 0 (zero) represents no pain and point 10 (ten) the worst possible pain. The patient will be asked about the “muscle pain in their legs” and instructed to quantify it using the scale [28].

### *Intervention*

PBMT were applied using a low-intensity infrared cluster laser with four diodes, 830 nm wavelength (HTM®, model Fluence MAXX, São Paulo, Brazil). Detailed parameters can be seen in chart 1. For application, the patient was positioned in the same sitting position of the evaluations and the treatment was executed with the probe fixed in contact with the skin at a 90° angle, using the continuous emission mode. The therapy was applied to the quadriceps muscle, bilaterally. Two points were irradiated in the distal region of the vastus medialis, two points in the distal region of the vastus lateralis and two points in the central region of the rectus femoris, like a previous study [29]. A map of the application points was drawn after the first application with PBMT to ensure that the same locations were irradiated in the subsequent applications. The intervention with PBMT was conducted always by the same therapist (APOB).

All patients received four doses of laser radiation with a one-week intervals: 30J (180J per leg), 60J (360J per leg), 90J (540J per leg) or placebo. The order of each dose application was determined by randomization. The placebo treatment was carried out with the equipment turned off.



## Statistical analyses

The sample size calculation estimated 10 patients, and it was based on a previous study [29] which evaluated the acute effect of PBMT on maximum quadriceps isometric strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Sample calculation considered a difference of 17.49 N.m for maximum voluntary isometric contraction, standard deviation of 11.02, power of 80% and alpha error of 5%. Anticipating losses and taking the sample calculation as a basis, the sample was estimated at 15 patients for this study.

The categorical variables were presented as absolute and relative frequencies and quantitative variables as mean and standard deviation. When appropriate, the delta of change ( $\Delta$ ) was reported according to the following equation:  $\Delta = (\text{POST average} - \text{basal average})$ . Normality was verified by the Shapiro-Wilk test. A repeated measures ANOVA was applied to compare the outcomes according to the doses. It was considered the peak value of strength to analyze maximum isometric quadriceps strength and delta was used for fatigue (Borg scale and lactate measure) and muscle pain (VAS). A repeated measures ANOVA, followed by the Tukey post hoc test, was employed to assess a possible learning effect. The significance level adopted was 0.05, and the per-protocol analyses were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp.)

## RESULTS

The flowchart for patient selection and inclusion in the study is shown in figure 3. Seventeen CKF patients on HD were evaluated for eligibility, fifteen were randomized and fourteen analyzed. Demographic, anthropometric and clinical characteristics of the patients at the baseline of the study are summarized in table 1.

No learning effect was observed by patients to assess muscle strength. This can be seen in table 2, when the averages of maximum isometric muscle strength of the quadriceps generated after the application of PBMT are compared throughout the four radiation applications, regardless of the dose used.

The maximum isometric muscle strength of the quadriceps of the right and left legs did not show significant changes after the application of PBMT, regardless of the dose applied, nor when compared to placebo PBMT. There was a tendency for an increase in muscle strength when the 90J dose was used; however, this was without statistical significance (Table 3).

Muscle fatigue induced by the muscle strength test and assessed by serum blood lactate levels did not change significantly after the application of any of the doses of PBMT at any of the measured times (immediately after the test, 3 and 6 minutes later). Likewise, the perception of leg fatigue assessed by the modified Borg scale was not altered after the application of PBMT, regardless of the dose used (table 3).

Muscle pain was not influenced by the application of any dose of PBMT performed prior to the assessment of quadriceps muscle strength (table 3).

## **DISCUSSION**

This was the first randomized, double-blind, placebo controlled crossover clinical trial to evaluate the acute effect of different doses of PBMT energy (30, 60 and 90J) on muscle strength, fatigue and pain in the lower limbs in CKF patients. The findings of the present study did not confirm the hypothesis that a FMB application increases quadriceps muscle strength and reduces muscle fatigue and pain in patients with CKF undergoing HD.

Our results demonstrate a tendency for an increase in maximum isometric muscle strength when the quadriceps was irradiated with 90J/point (180J/leg), however, without statistical difference when compared to other doses. In previous studies, a single application of a PBMT was able to increase lower limb muscle strength in healthy untrained individuals (810nm, 180 J/leg) [30], patients with knee osteoarthritis (808nm, 180J/leg) [31] and chronic obstructive pulmonary disease (905nm, 510J/leg) [29]. On the other hand, such effects were not found in physically active elderly women (808nm, 56J/leg) [32], in patients with heart failure (808nm, 28J/leg) [27] and in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CAGB) (850nm, 240J/leg) [33].

A limited number of studies have explored the PBMT effects on muscle strength in CKF patients on HD and there are gaps in the literature regarding its influence on exercise capacity of this group of patients. Macagnan et al [19] demonstrated for the first time the acute effect of PBMT during HD. The crossover study with fifteen participants compared different doses of infrared laser irradiation (850 nm) on the finger flexor muscles. The findings suggested that a single session with doses 60J and 90J increases the handgrip strength of these patients, with a superior response to 60J. In a randomized clinical trial, Schardong et al [34] evaluated the chronic effect of PBMT on the quadriceps muscle. CKF patients received 24 treatment sessions (810 nm, 30 J/application site) over 8 weeks, three times/week, during HD. The findings indicated an

increase in the distance covered in the six-minute walk test as well as in the muscular strength of the lower limbs, assessed by the 10-repetition sit-to-stand test for the treated group when compared to the control.

PBMT has been observed as a potential ergogenic resource for exercise, with the aim of improving performance and recovery after exercise [35-37]. The mechanism of PBMT action involves the absorption of photons by tissues through chromophores present in cytoplasmic organelles, stimulating cellular biochemical reactions, altering morphology and mitochondrial activity, and finally transforming light energy into chemical energy [15, 38].

Granata et al [9] identified in a genomic study that patients with CKF in HD have a deregulated and compromised mitochondrial respiratory system, mainly in the expression of proteins of the mitochondrial encoded subunit I (COXI) and the nuclear encoded subunit IV (COXIV) of complex IV of the oxidative phosphorylation system. These findings were associated with increased oxidative stress and the production of ROS.

One of the most important chromophores is cytochrome c-oxidase (CCO). It is present in unit IV in the respiratory chain, located in the inner membrane of mitochondria. The increase in CCO expression induced by PBMT leads to an increase in the production of nicotinoamide adenine dinucleotide (NADH) and ATP, the main source of cellular energy [18, 27, 39]. It also influences the photodissociation of NO [10] accelerating lactate removal [20] and modulating levels of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and ROS [21]. Thus, PBMT provides a reduction in oxidative stress and inflammation in muscles and stimulates the synthesis of muscle proteins [18]. These combined effects generate greater energy, prevent muscle damage, improve contractile function and strength, as well as accelerate muscle recovery after exercise [19, 38].

The therapeutic effects of PBMT are associated with the use of appropriate wavelength and energy dose parameters, within a specific therapeutic window [18, 39-41], as well as suitability for the target tissue or muscle group to be irradiated [38, 41]. In a systematic review by Vanin [18], positive results were observed with an energy dose range of 20 to 60 J for small muscle groups and 60 to 300 J for large muscle groups. However, findings in current literature highlight that different PBMT protocols (wavelength, frequency, power, time) can induce different responses in tissues and health conditions, as they do not provide the same dose of treatment [27, 33,42].

The biphasic response relating to the applied dose, described by the Arndt-Schulz Law, can be enhanced by the cumulative effect of the results found in chronic treatment in muscles with greater muscle volume and also in patients with greater systemic involvement due to chronic diseases [20, 40]. The chronic effect of PBMT refers to the long-term effects that result from regular and continuous application of light therapy over time. This may include improved tissue regeneration and wound healing, reduction of chronic inflammation, improvement in neuromuscular function and modulation of the immune system [43]. Schardong et al [34] demonstrated that PBMT (810nm, 30J/per point, 240J/leg) was efficient to increase functional capacity and lower limb muscle strength in CKF patients when applied repeatedly (chronic effect).

Muscle fatigue results from the combination of several mechanisms, such as the depletion of energy substrates (ATP and glycogen), the accumulation of metabolites (lactic acid and hydrogen ions), electrolyte imbalance (loss of sodium, potassium and magnesium through sweat) and increased ROS production in muscle [36, 39].

Evidence has shown that improvements in performance and rapid post-exercise recovery are enhanced when phototherapy is administered before resistance exercise in healthy individuals and athletes [18, 36-37]. Therefore, we hypothesized that PBMT prior to the strength protocol would stimulate muscle metabolism, consequently reducing fatigue levels and increasing performance in patients with CKF, however, no effects were found on muscle fatigue measured by Borg scale and blood lactate levels. These findings corroborate those found in a randomized crossover clinical trial that evaluated the acute effect of PBMT (850 nm, 240J) on the quadriceps muscle in patients after CABG. Stein et al [33] did not show any change for functional capacity, fatigue, tissue damage markers and oxidative stress after applying a session of PBMT.

On the other hand, the study by Bublitz et al [27] evaluated the acute effect of PBMT (808nm, 28J) on the quadriceps of patients with heart failure and demonstrated a significant reduction in the perception of effort (Borg scale) for the treated group compared to placebo. Furthermore, the blood lactate level increased for the placebo group, suggesting that PBMT accelerates the removal of peripheral lactate. In this study, the total dose irradiated on the quadriceps femoris was lower when compared to our study, only 4J/per point. This finding may be related to the effect of the amount of energy absorbed by the cell, generating inhibition or stimulation of intracellular processes [20,40].

Miranda et al [29] evaluated the effect of PBMT (superpulsed laser 905 nm; LEDs 875 nm; LEDs 640 nm; 180 J) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and found that one application on the quadriceps muscle increased the force of maximal voluntary isometric contraction of the quadriceps and reduced the sensation of dyspnea and fatigue (assessed by the Borg scale). It is important to highlight that, unlike our study, the study by Miranda et al [29] uses three different wavelengths for irradiation of the lower limb.

According to the literature, light can promote the formation of new blood vessels, as there will be an increase in the hemodynamic supply of oxygen and in the total volume of blood around the irradiated area [34]. This can act on pain receptors, reducing sensitivity and the transmission of pain signals to the central nervous system, as well as being beneficial in improving the supply of oxygen and nutrients to tissues and facilitating the healing process [15,39].

Our findings also did not demonstrate any change in pain levels in the lower limbs after the application of PBMT compared to placebo PBMT. It is important to highlight that the baseline pain level of the patients evaluated was low, therefore, the lack of results, regardless of the therapeutic dose used, is justified. Although pain is a common symptom reported by 58–84% of patients with CKF [12,44], this was not a symptom observed in the sample of our study.

This study has limitations that should be considered when interpreting its results. The significant presence of symptoms such as pain and fatigue in the lower limbs was not considered among the eligibility criteria, which may have contributed to the unsatisfactory effect of PBMT on these outcomes. The subjectivity and fragility of the scales used for pain and exertion assessment, despite being validated, may also have influenced the results.

For future studies that aim to evaluate the acute effect of PBMT in patients with CKF, it is suggested that higher doses of irradiation be tested prior to the maximum voluntary isometric strength test in the lower limb in this population. In addition, randomized clinical trials that evaluate the chronic effect of the application of PBMT prior to a resistance exercise program are necessary to validate whether patients with CKF can benefit from this therapeutic resource as an adjuvant treatment to improve muscle performance.

## CONCLUSION

A single application of PBMT did not increase isometric quadriceps muscle strength and did not reduce fatigue and pain in the lower limbs in patients with CKF on HD, regardless of the therapeutic dose used. However, there was a trend towards increased muscle strength when the therapeutic dose of 90 J/point was used. This may guide future studies, aiming to find the ideal therapeutic window. Further clinical trials are needed to understand the therapeutic potential of PBMT in patients with CKF on HD.

**Acknowledgment:** To Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for financial support to carry out this study; to Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre for support during data collection.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This study was funded in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

**Authors' contributions:** Idealization and design: APOB, JS; Data analysis/interpretation: APOB; JS; Writing of article: APOB, JS; Critical review: DRR; JCG, GS; Statistical analysis: APOB; JS; Data collection: APOB, LMS, AMC.

## REFERENCES

1. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *bmj*. 2019;367. doi: 10.1136/bmj.15873. PMID: 31672760.
2. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266. PMID: 11904577.
3. Brasil. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2014;1:1-37.
4. Cheema BSB, Fiatarone Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *American journal of nephrology*. 2005;25(4):352-64. doi: 10.1159/000087184. PMID: 16088076.
5. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F, et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *The lancet*

Diabetes & endocrinology. 2016;4(4):360-73. Doi: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4 PMID: 26948372.

6. Wang XH, Mitch WE, Price SR. Pathophysiological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(3):138-52. Doi: 10.1038/s41581-021-00498-0. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750550.

7. Slee A, McKeaveney C, Adamson G, Davenport A, Farrington K, Fouque D, et al. Estimating the prevalence of muscle wasting, weakness, and sarcopenia in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition*. 2020;30(4):313-21. Doi: 10.1053/j.jrn.2021.01.002. PMID: 31734056.

8. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney international*. 2017;92(1):238-47. Doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024. PMID: 28154833.

9. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P, et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC genomics*. 2009;10(1):1-13. Doi: doi: 10.1186/1471-2164-10-388. PMID: 19698090; PMID: PMC2737002.

10. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2014;9(10):1720. Doi: 10.2215/CJN.10261013. PMID: 25074839; PMID: PMC4186520.

11. Chatzipetrou V, Begin MJ, Hars M, Trombetti A. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review of Prevalence, Risk Factors, Association with Outcomes, and Treatment. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(1):1-31. Doi: 10.1007/s00223-021-00898-1 PMID: PMC8732833

12. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial*. 2014;27(2):188-204. Doi: 10.1111/sdi.12196 PMID: 24517512.

13. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(3):511-21. Doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.009. PMID: 19646801.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

15. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *Journal of lasers in medical sciences*. 2014;5(2):58. PMID: 25653800; PMID: PMC4291815.

16. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*. 2012;40:516-33. Doi: 10.1007/s10439-011-0454-7. PMID: 22045511; PMID: PMC3288797.

17. Gupta A, Avci P, Sadasivam M, Chandran R, Parizotto N, Vecchio D, et al. Shining light on nanotechnology to help repair and regeneration. *Biotechnology*

- advances. 2013;31(5):607-31. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.08.003. PMID: 22951919; PMCID: PMC3528806.
18. Vanin AA, Verhagen E, Barboza SD, Costa LOP, Leal-Junior ECP. Photobiomodulation therapy for the improvement of muscular performance and reduction of muscular fatigue associated with exercise in healthy people: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):181-214. Doi: 10.1007/s10103-017-2368-6 PMID: 29090398.
  19. Macagnan FE, Baroni BM, Cristofoli EZ, Godoy M, Schardong J, Plentz RDM. Acute effect of photobiomodulation therapy on handgrip strength of chronic kidney disease patients during hemodialysis. *Lasers Med Sci.* 2019;34(4):835-40. Doi: 10.1007/s10103-018-2593-7 PMID: 30056586
  20. Huang Y-Y, Chen AC-H, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-response.* 2009;7(4):dose-response. 09-027. Hamblin. Doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin. PMID: 20011653; PMCID: PMC2790317.
  21. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3). Doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201 PMID: 28070154; PMCID: PMC5215870.
  22. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ.* 2019;366:l4378. Doi: 10.1136/bmj.l4378 PMID: 31366597; PMCID: PMC6667942.
  23. Juszczak E, Altman DG, Hopewell S, Schulz K. Reporting of multi-arm parallel-group randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *Jama.* 2019;321(16):1610-20. Doi: 10.1001/jama.2019.3087. PMID: 31012939.
  24. Schardong J, Dipp T, Bozzeto CB, da Silva MG, Baldissera GL, Ribeiro RdC, et al. Effects of intradialytic neuromuscular electrical stimulation on strength and muscle architecture in patients with chronic kidney failure: randomized clinical trial. *Artificial organs.* 2017;41(11):1049-58. Doi: : 10.1111/aor.12886. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28621488.
  25. Neves CDC, Tossige-Gomes R, Avelar N, Simão AP, Lacerda ACR. Avaliação da confiabilidade da força isométrica de extensores de joelho pelo uso da célula de carga. *Ter Man.* 2011;9(41):16-21.
  26. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales: *Human kinetics*; 1998.
  27. Bublitz C, Renno AC, Ramos RS, Assis L, Sellera CA, Trimer R, et al. Acute effects of low-level laser therapy irradiation on blood lactate and muscle fatigue perception in hospitalized patients with heart failure-a pilot study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1203-9. Doi: 10.1007/s10103-016-1965-0 PMID: 27250713
  28. Sousa FF, Silva Jd. A métrica da dor (dormetria): problemas teóricos e metodológicos. *Rev Dor.* 2005;6(1):469-513.:
  29. Miranda EF, de Oliveira LV, Antonialli FC, Vanin AA, de Carvalho Pde T, Leal-Junior EC. Phototherapy with combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes is beneficial in improvement of muscular performance (strength and muscular endurance), dyspnea, and fatigue sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):437-43. Doi: 10.1007/s10103-014-1690-5 PMID: 25413975



30. De Marchi T, Schmitt VM, Danubia da Silva Fabro C, da Silva LL, Sene J, Tairova O, et al. Phototherapy for Improvement of Performance and Exercise Recovery: Comparison of 3 Commercially Available Devices. *J Athl Train.* 2017;52(5):429-38. Doi: 10.4085/1062-6050-52.2.09 PMID: 28319422
31. Li CF, Chen YJ, Lin TY, Hsiao YH, Fu JC, Chen CH, et al. Immediate responses of multi-focal low level laser therapy on quadriceps in knee osteoarthritis patients. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019;35(11):702-7. Doi: 10.1002/kjm2.12113 PMID: 31390143
32. Rodrigues CP, Jacinto JL, Roveratti MC, Nunes JP, Pacagnelli FL, Andraus RAC, et al. Effects of Laser Photobiomodulation Therapy at 808 nm on Muscle Performance and Perceived Exertion in Elderly Women: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Topics in Geriatric Rehabilitation.* 2020;36(4):237-45. Doi: DOI: <https://doi.org/10.1097/TGR.0000000000000288>
33. Stein C, Fernandes RO, Miozzo AP, Coronel CC, Baroni BM, Bello-Klein A, et al. Acute Effects of Low-Level Laser Therapy on Patients' Functional Capacity in the Postoperative Period of Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized, Crossover, Placebo-Controlled Trial. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(3):122-9. Doi: 10.1089/pho.2017.4270 PMID: 29466116
34. Schardong J, Falster M, Sisto IR, Barbosa APO, Normann TC, de Souza KS, et al. Photobiomodulation therapy increases functional capacity of patients with chronic kidney failure: randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2021;36(1):119-29. Doi: 10.1007/s10103-020-03020-3 PMID: 32333337
35. Dellagrana RA, Rossato M, Sakugawa RL, Lazzari CD, Baroni BM, Diefenthaler F. Dose-response effect of photobiomodulation therapy on neuromuscular economy during submaximal running. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):329-36. Doi: 10.1007/s10103-017-2378-4 PMID: 29101708
36. Borsa PA, Larkin KA, True JM. Does phototherapy enhance skeletal muscle contractile function and postexercise recovery? A systematic review. *J Athl Train.* 2013;48(1):57-67. Doi: 10.4085/1062-6050-48.1.12 PMID: 23672326
37. Leal-Junior EC, Vanin AA, Miranda EF, de Carvalho Pde T, Dal Corso S, Bjordal JM. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):925-39. Doi: 10.1007/s10103-013-1465-4 PMID: 24249354
38. Rossato M, Dellagrana RA, Sakugawa RL, Baroni BM, Diefenthaler F. Dose-Response Effect of Photobiomodulation Therapy on Muscle Performance and Fatigue During a Multiple-Set Knee Extension Exercise: A Randomized, Crossover, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(12):758-65. Doi: 10.1089/photob.2020.4820 PMID: 33232629
39. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Frigo L, De Marchi T, Rossi RP, de Godoi V, et al. Effects of low-level laser therapy (LLLT) in the development of exercise-induced skeletal muscle fatigue and changes in biochemical markers related to postexercise recovery. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40(8):524-32. Doi: 10.2519/jospt.2010.3294 PMID: 20436237
40. Hauck M, Schardong J, Donini G, Normann TC, Plentz RDM. Effects of photobiomodulation therapy (PBMT) over endothelial function in healthy individuals: a

preliminary crossover clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2023;38(1):104. Doi: 10.1007/s10103-023-03762-w PMID: 37072603

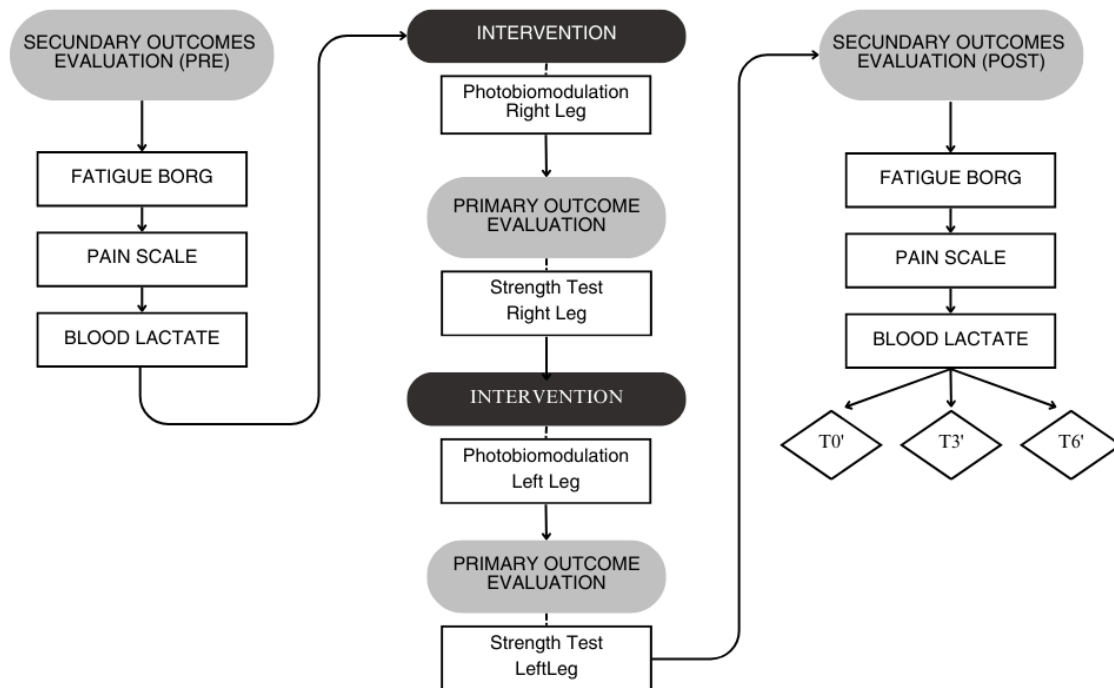
41. Felician MCP, Belotto R, Tardivo JP, Baptista MS, Martins WK. Photobiomodulation: Cellular, molecular, and clinical aspects. *Journal of Photochemistry and Photobiology.* 2023:100197. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2023.100197>

42. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Frontiers in oncology.* 2022;12:927685. Doi: 10.3389/fonc.2022.927685. PMID: 36110957; PMCID: PMC9468822.

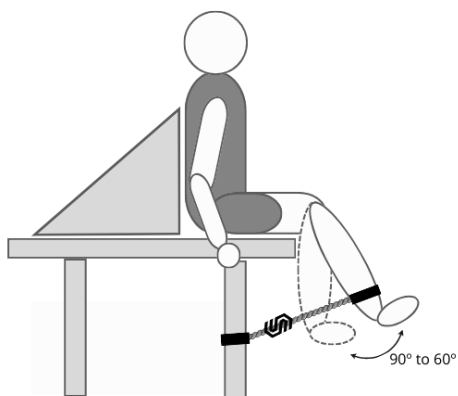
43. Oliveira VRS, Cury DP, Yamashita LB, Esteca MV, Watanabe IS, Bergmann YF, Toniolo EF, Dale CS. Photobiomodulation induces antinociception, recovers structural aspects and regulates mitochondrial homeostasis in peripheral nerve of diabetic mice. *J Biophotonics.* 2018 Sep;11(9):e201800110. doi: 10.1002/jbio.201800110. PMID: 29749025..

44. Lambert K, Mooyman A, Burns P, Mullan J. Prevalence of pain and analgesic use in people with chronic kidney disease. *Renal Society of Australasia Journal.* 2021;17(2):46-53. Doi:10.33235/rsaj.17.2.46-53

## FIGURES, CHART AND TABLES



**Fig. 1** Procedure of data collection.



**Fig. 2** Assessment of isometric quadriceps muscle strength by load cell.

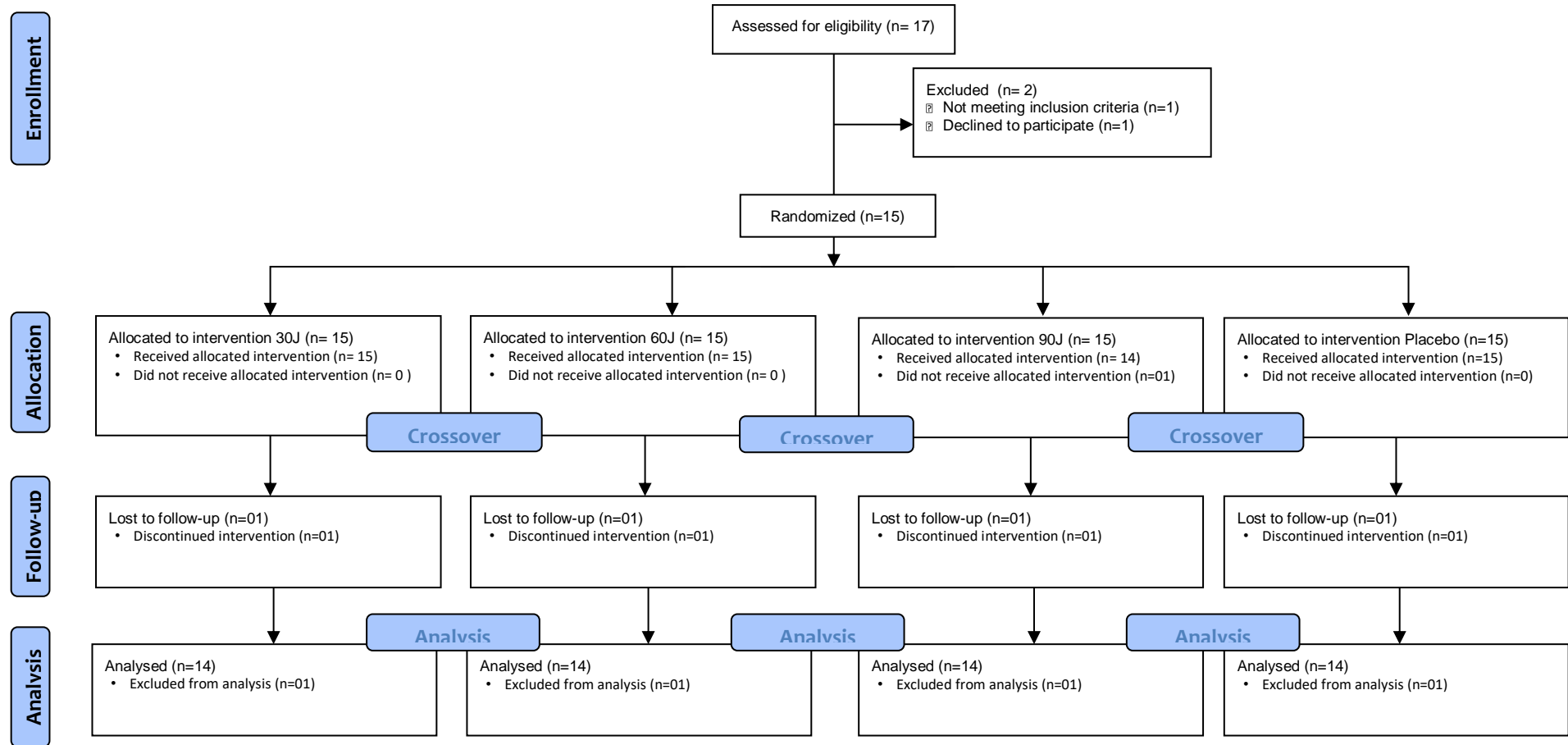


Fig. 3 CONSORT Flow diagram of participants

**Chart 1** Parameters for TFBM application

Parameter	
Wavelength	830 nm
Emission mode	Continuous
Output power (cluster)	800 Mw
Output power (per diode)	200 Mw
Number of diodes (cluster probe)	4
Total area of the cluster	0.273 cm <sup>2</sup>
Spot size (per diode)	0.159 cm <sup>2</sup>
Power density (cluster)	5.03 W/cm <sup>2</sup>
Power density (per diode)	1.26 W/cm <sup>2</sup>
Dose (cluster)	30 / 60 / 90 J
Dose (per diode)	7.5 / 15 / 22.5 J
Density (cluster)	188.7 / 377.4 / 566 J/cm <sup>2</sup>
Density (per diode)	47.2 / 94.3 / 141.5 J/cm <sup>2</sup>
Time of application (per site)	20/ 40 / 60s
Number of sites (per leg)	6
Total Dose (per leg)	180 / 360 / 540 J

**TABLE 1** Characteristics of patients admitted to the study

	n=14
Age (years) <sup>a</sup>	57.4 ± 15.2
Sex (male) <sup>c</sup>	9 (64.3)
Dry weight (kg) <sup>a</sup>	66.2 ± 16.9
Wet weight (kg) <sup>a</sup>	69.6 ± 18
High (m) <sup>a</sup>	1.7 ± 0.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	23.6 ± 3.7
HD time (months) <sup>b</sup>	25.7 (17.7 – 59.4)
URR (%) <sup>a</sup>	72.6 ± 5.0
Primary disease <sup>c</sup>	
- Diabetes mellitus	4 (28.6)
- Polycystic kidney disease	2 (14.3)
- COVID-19	1 (7.1)
- NSAIDs induced nephrotoxicity	1 (7.1)
- Solitary kidney	1 (7.1)
- Hemolytic-Uremic Syndrome	1 (7.1)
- Unknown	4 (28.6)
Risk factors <sup>c</sup>	
- Ex-smoker	5 (35.7)
- Hypertension	11 (78.6)
- Sedentary lifestyle	11 (78.6)
- Diabetes mellitus	3 (21.4)
- Heart disease	4 (28.6)
- Peripheral vascular disease	1 (7.1)

Legend: M: male; BMI: body mass index; HD: hemodialysis; URR: urea reduction rate; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; FH: family history. Data are expressed as: a: mean ± standard deviation; b: median and interquartile range (P25P75); or c: frequency and (percentage prevalence).

**TABLE 2.** Maximum isometric quadriceps strength in the first, second, third and fourth PBMT session, regardless of dose

	1st session	2nd session	3rd session	4th session	p-value
Right limb strength (kgF)	26.5 ± 7.9	26.9 ± 6.7	28.4 ± 8.7	27.6 ± 7.1	0.531
Left limb strength (kgF)	26.3 ± 8.3	26.3 ± 9.3	28.0 ± 8.3	27.2 ± 10.0	0.400

Legend: Data are expressed as mean ± standard deviation.

**TABLE 3.** Values for maximum isometric quadriceps strength, fatigue and pain after PBMT

Variables	Placebo (n=14)	30J (n=14)	60J (n=14)	90J (n=14)	p-value
<b>Quadriceps strength</b>					
Right limb (kg/F)	27.7 ± 7.52	27.91 ± 7.88	25.68 ± 7.81	28.24 ± 8.68	0.053
Left limb (kg/F)	25.8 ± 8.83	26.89 ± 8.05	26.69 ± 9.09	27.39 ± 10.09	0.509
<b>Muscle fatigue (lactate - mmol/L)</b>					
Δt0-basal	0.14 ± 1.01	0.15 ± 1.68	0.06 ± 1.20	-0.91 ± 1.79	0.126
Δt3-basal	-0.34 ± 0.87	-0.18 ± 0.85	-0.34 ± 0.7	-0.70 ± 2.15	0.667
Δt6-basal	-0.43 ± 0.99	-0.66 ± 0.96	-0.29 ± 0.82	-0.39 ± 1.91	0.700
<b>Muscle fatigue (Borg scale)</b>					
Pre	1.72 ± 2.55	2.36 ± 2.98	2.07 ± 2.89	2.00 ± 2.35	-
Post	1.29 ± 1.98	2.57 ± 2.79	1.5 ± 1.83	1.57 ± 2.82	-
Δ post-pre	-0.43 ± 1.45	0.21 ± 1.97	-0.57 ± 2.32	-0.43 ± 2.28	0.703
<b>Pain</b>					
Pre	0.72 ± 1.49	1.07 ± 2.43	1.36 ± 2.44	1.71 ± 2.10	-
Post	0.79 ± 1.67	1.07 ± 2.37	0.79 ± 1.67	1.64 ± 3.27	-
Δ post-pre	0.07 ± 0.83	0.00 ± 0.39	-0.57 ± 1.5	-0.07 ± 2.62	0.566

Legend: Data are expressed as: a: mean ± standard deviation. Δ delta.

#### 4 CONCLUSÃO GERAL

Este estudo foi o primeiro ensaio clínico randomizado cruzado controlado por placebo a avaliar o efeito agudo de diferentes doses de energia de TFBM sobre força muscular, fadiga e dor no membro inferior de pacientes com IRC em HD. Embora a hipótese de que uma aplicação de TFBM aumentaria a força do quadríceps e reduziria a dor e fadiga muscular não tenha sido confirmada, alguns achados foram relevantes.

A dose de 90J demonstra uma tendência de aumento sobre a força muscular isométrica máxima do quadríceps, no entanto, os testes estatísticos não mostraram diferença entre as diferentes doses terapêuticas.

Estudos anteriores têm mostrado resultados variados quanto aos efeitos da TFBM em diferentes condições de saúde, destacando a importância de protocolos específicos de comprimento de onda, dose de energia e alvo muscular. Além disso, a resposta à TFBM pode ser influenciada por fatores individuais e doença de base.

Embora este estudo não tenha observado redução da fadiga muscular e da dor em membros inferiores dos pacientes com IRC em HD após aplicação de TFBM, é importante considerar que a terapia pode ter efeitos positivos em outras condições e mediante outros protocolos de tratamento. Novas pesquisas são necessárias para melhor compreender o potencial terapêutico em pacientes com IRC em HD.



## 5 IMPACTOS DO TRABALHO

A TFBM apresenta efeitos positivos em diferentes condições de saúde, porém, bons resultados terapêuticos dependem de conhecer a janela terapêutica ideal. Titular doses adequadas e definir os parâmetros ideais para cada população é essencial para garantir a segurança aos pacientes e o sucesso do tratamento.

No melhor do nosso conhecimento não existem evidências até o momento que respondam qual a dose de TFBM ideal para pacientes com IRC em HD, o que favorece a perspectiva de publicação. Considerando as doses testadas neste estudo, é sugerido que trabalhos futuros especulem o efeito de doses superiores a 90J para aplicação no membro inferior, assim como a associação de diferentes comprimentos de onda na mesma sonda de grupamento (cluster).

## ANEXOS

### ANEXO A

#### Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO AGUDO DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A FORÇA MUSCULAR DE QUADRÍCEPS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO

**Pesquisador:** Jociane Schardong

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59705722.1.0000.5335

**Instituição Proponente:** ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.531.413

##### Apresentação do Projeto:

Os pacientes com doença renal crônica em estágio avançado necessitam de hemodiálise (HD) ou outro tipo de terapia renal substitutiva e apresentam alterações como: sarcopenia, disfunções cardiovasculares, aumento da inflamação sistêmica, fraqueza e fadiga muscular. Estes fatores afetam negativamente a funcionalidade do indivíduo impactando no aumento das taxas de hospitalização e mortalidade. A fotobiomodulação (FBM) tem apresentado resultados positivos em diferentes populações sobre a melhora da performance durante o exercício, redução da fadiga e sobre marcadores de dano muscular. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito agudo da terapia de FBM sobre a força muscular de quadríceps, dor e fadiga muscular de pacientes com IRC em HD e estabelecer a dose terapêutica ideal. Os pacientes serão submetidos quatro aplicações com diferentes doses de FBM (30J, 60J, 90J e placebo) em ordem aleatória e com intervalo de uma semana entre elas, no músculo quadríceps. Pacientes e avaliadores serão cegados para o protocolo de intervenção. Serão realizadas as seguintes avaliações previamente a realização da FBM: aplicação da escala de percepção subjetiva de esforço de Borg modificada e análise do lactato

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.531.413

sanguíneo para avaliação da fadiga muscular;  
e aplicação da escala numérica de dor para avaliação da percepção de dor. Após a aplicação da FBM será executado o teste de força isométrica máxima do quadríceps por dinamometria. Imediatamente após a execução do teste de força será avaliado novamente a percepção subjetiva de esforço; o nível de lactato sanguíneo (nos tempos 0, 3 e 6 min) e a percepção de dor do paciente. Ao final do estudo espera-se identificar a dose ideal para incremento da força muscular, redução dos níveis de dor e fadiga em pacientes com IRC submetidos à HD.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito agudo de diferentes doses de terapia de FBM em pacientes com IRC em HD.

Objetivo Secundário:

Avaliar o efeito agudo de diferentes doses de terapia de FBM sobre: (1) A força muscular isométrica de quadríceps; (2) A dor muscular de membros inferiores; (3) A fadiga muscular de membros inferiores; (4) Estabelecer a dose ideal de FBM para incremento da força muscular de quadríceps em pacientes com IRC em HD.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos relacionados a esta pesquisa são mínimos. A aplicação da luz laser não causa queimaduras, dor ou alterações na pele, porém o teste de força pode gerar desconforto nos músculos das coxas no dia seguinte, semelhante à sensação de ter realizado um exercício vigoroso. A coleta de uma gota de sangue na ponta do dedo pode gerar um pequeno incômodo, mas este é momentâneo. Comprovado dano decorrente do estudo em questão, caberá aos pesquisadores fornecer assistência médica para o paciente.

Benefícios:

Os benefícios residem no fato do paciente conhecer sua situação de saúde a partir das avaliações propostas e receber quatro sessões de luz laser que podem impactar positivamente na capacidade física.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo tem desenho adequado, foi estimado um número de 10 participante para responder aos objetivos. Por se tratar de ensaio clínico randomizado cruzado que objetiva verificar o efeito de diferentes doses de laser de baixa intensidade, identifica-se a

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.531.413

necessidade de dose placebo (aparelho desligado) para constatar o real efeito da terapia proposta. O estudo será financiado pelo pesquisador principal.

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

O TCLE está escrito de forma clara e contém todas as informações necessárias para uma tomada de decisão pelo participante da pesquisa

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

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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

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

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1958619.pdf	15/06/2022 07:37:51		Aceito
Outros	formulario_de_inscr_fotobiomod.pdf	15/06/2022 07:35:45	ANA PAULA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declara_dados_pront.pdf	15/06/2022 07:34:55	ANA PAULA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declara_confidencialidade.pdf	15/06/2022 07:34:21	ANA PAULA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declara_biologico.pdf	15/06/2022 07:33:42	ANA PAULA OLIVEIRA	Aceito

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.531.413

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_fotobiomod.pdf	14/06/2022 09:55:19	ANA PAULA OLIVEIRA BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v1.docx	14/06/2022 09:54:35	ANA PAULA OLIVEIRA BARBOSA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_fotobiomod.pdf	14/06/2022 09:53:50	ANA PAULA OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2022

---

**Assinado por:**  
**JOÃO CARLOS GOLDANI**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br