

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE - UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

Jociane Schardong

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA
FUNCIONAL SOBRE A FORÇA E A
ARQUITETURA MUSCULAR DE
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Porto Alegre
2015**

Jociane Schardong

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO
ELÉTRICA FUNCIONAL SOBRE A
FORÇA E A ARQUITETURA
MUSCULAR DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM
HEMODIÁLISE: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

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.

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Orientador: Dr. Rodrigo Della Méa Plentz

Porto Alegre
2015

Catálogo na Publicação

Schardong, Jociane

Efeitos da estimulação elétrica funcional sobre a força e a arquitetura muscular de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: ensaio clínico randomizado / Jociane Schardong. -- 2015.

81 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2015.

Orientador(a): Rodrigo Della Múa Plentz.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Estimulação elétrica. 3. Hemodiálise. 4. Ensaio controlado randomizado. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais César e Cleonice, à minha irmã Andressa e a minha avó Lúcia pelo amor incondicional e apoio em todas as minhas escolhas profissionais mesmo quando a vontade era ter a filha, a irmã e a neta “mais perto”. Vocês são as maiores testemunhas da minha paixão pela fisioterapia, da minha determinação e busca constante pelo conhecimento. Obrigado por serem meus maiores incentivadores, meus grandes exemplos e a minha melhor torcida. Aos meus pais, especialmente, obrigada pela boa educação que me deram ao longo da vida. Sem vocês esse sonho não teria se tornado realidade.

Ao professor Antônio Marcos Vargas da Silva pelo grande incentivo em seguir a carreira acadêmica, és um exemplo pra mim de professor e pesquisador e merece a minha admiração, respeito e reconhecimento.

Ao meu orientador Rodrigo Della Méa Plentz pelo voto de confiança, oportunidade, acolhida, orientação, parceria e cumplicidade nessa caminhada. Felizes aqueles que têm o privilégio de conviver e aprender contigo todos os dias. Desejo humildemente obter metade do teu conhecimento e da tua sabedoria ao longo da minha trajetória. Desejo transmitir com propriedade os ensinamentos aos meus alunos assim como o faz. Desejo inspirar os meus alunos assim inspira os teus.

Ao “meu time”: Thiago Dipp, Camila Bassani Bozzetto, Marília Godoy da Silva, Gabriela Leivas Baldissera, Raíssa de Castro Ribeiro, Bruna Pan Valdemarca, Alexandre Severo do Pinho que trabalhou duro comigo. Sem vocês este trabalho não seria possível. Obrigada pela parceria, por “vestirem a camiseta”, por fazerem do “meu” o “nosso” projeto. Aprendemos juntos diante das dificuldades, soubemos superar as nossas diferenças e aprendemos a trabalhar em equipe. Obrigada por me ensinarem sobre técnicas e sobre a vida. Obrigada pela amizade que construímos ao longo dos dias, quando temos amigos ao nosso lado o trabalho se torna menos árduo.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em especial ao médico João Carlos Goldani, equipe médica e equipe de enfermagem da unidade de hemodiálise do Hospital Santa Clara por abrirem as portas e nos auxiliarem no decorrer do projeto.

Aos pacientes pela participação e contribuição com uma pesquisa que pode futuramente melhorar a qualidade de vida de muitos doentes renais crônicos. Sem

vocês nada disso teria sentido. Obrigada por nos ensinarem que a vida é o nosso maior presente, obrigada pelo aprendizado, pelo carinho e amizade.

Aos colegas do grupo de pesquisa do professor Rodrigo Plentz agradeço a acolhida, as experiências trocadas, o auxílio sempre que precisei e a amizade.

Aos técnicos do laboratório de fisioterapia Bruno Hervé, Letícia Eichstaedt Mayer e Milena Silveira pela prontidão e por não medirem esforços para ajudar e auxiliar sempre que foi necessário. Por tornarem as manhãs no laboratório mais leves e as tardes mais agradáveis. Obrigada pela parceria e por fazerem com que eu me sentisse “em casa”.

Às amigas Ana Paula Rodrigues Martini, Manoela Heinrichs dos Reis e Verônica Brito pela convivência diária, por acompanharem de perto minhas dificuldades e meu crescimento, por aprendermos e crescermos juntas, pelas risadas, pela companhia, pelos abraços apertados, pelos puxões de orelha, pelo ombro e “ouvidos amigos” sempre que precisei, enfim pela amizade que construímos ao longo desses dois anos. Vocês foram verdadeiros presentes que o mestrado me deu.

Aos amigos de Três de Maio e de Santa Maria por compreenderem minha ausência em muitos momentos, levo cada um dentro do meu coração.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio financeiro e viabilização deste trabalho.

Ao PPG Ciências da Reabilitação e à UFCSPA pela oportunidade, pelo aprendizado e acolhida. Deixo registrado o meu orgulho em fazer parte de uma instituição tão renomada.

“Opte pelo que faz o seu coração vibrar.
Opte pelo que gostaria de fazer, apesar
de todas as consequências”.

Osho

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) em sua fase mais avançada é chamada de insuficiência renal crônica (IRC) e torna os pacientes dependentes de terapia renal substitutiva. A IRC e a hemodiálise (HD) afetam negativamente todos os sistemas corporais, levando a alterações principalmente nos sistemas musculoesquelético e cardíaco. A fisioterapia, através do exercício físico convencional e da estimulação elétrica funcional (EEF), pode atenuar e/ou reverter essas complicações. Este estudo objetivou avaliar os efeitos da EEF sobre a força e arquitetura muscular, capacidade funcional, função endotelial e qualidade de vida em pacientes com IRC em HD, e ainda verificar se há associação entre as variáveis força muscular de quadriceps e espessura muscular. Para isso, 21 pacientes com IRC em HD foram randomizados em grupo controle (GC; n=10) e grupo estimulação elétrica funcional (GEEF; n=11) que recebeu a corrente elétrica no músculo quadríceps durante oito semanas, três vezes por semana, durante a sessão de HD. A força muscular de membros inferiores foi avaliada através de dinamometria e do teste de sentar-e-levantar (TSL); a arquitetura muscular do quadríceps por meio de ultrassonografia; a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M); a função endotelial através da técnica de dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial e a qualidade de vida pelo questionário KDQOL-SF™. Entre os achados verificou-se incremento na força dos membros inferiores no GEEF. A espessura do vasto lateral direito (VLD) e o ângulo de penação do vasto lateral esquerdo (VLE) diminuiu no GC e, quando comparados os dois grupos, constatou-se redução significativa dos ângulos de penação do VLD e VLE também para o mesmo grupo. Não houve alteração na capacidade funcional e na função endotelial em ambos os grupos. Para a qualidade de vida, houve melhora no domínio estímulo da equipe de diálise para o GEEF. No GC houve piora do funcionamento físico e quando comparado os dois grupos, houve piora do domínio sono para o GC. As variáveis força muscular de quadriceps e espessura muscular apresentaram associação no GC e no GEEF. Assim, a EEF possui efeitos positivos sobre a força e a arquitetura muscular de membros inferiores e sobre alguns aspectos da qualidade de vida de pacientes com IRC em HD.

Palavras-chave: Ensaio controlado randomizado. Estimulação elétrica. Hemodiálise. Insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

The most advanced stage of chronic kidney disease (CKD) is called chronic kidney failure (CKF) and requires patients to undergo renal replacement therapy. CKF and hemodialysis (HD) negatively affect all body systems, leading to changes mainly in skeletal muscle and cardiac systems. Physical therapy, through conventional physical exercise and functional electrical stimulation (FES) can mitigate and/or reverse these complications. This study evaluated the effects of FES on muscle strength and muscle architecture, functional capacity, endothelial function and quality of life in patients with CKF on HD and also looked for an association between the variables quadriceps muscle strength and muscle thickness. To achieve this goal, 21 patients with CKF on HD were randomized into a control group (CG; n=10) and a functional electrical stimulation group (FESG; n= 11) which received the electrical current in the quadriceps muscle for eight weeks, three times a week, during the hemodialysis sessions. Lower limbs muscle strength was evaluated by dynamometry and sit-and-stand test (SST); the quadriceps' muscle architecture by ultrasonography; functional capacity by the six-minute walk test (6MWT); endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) technique of the brachial artery and quality of life by the KDQOL-SFTM questionnaire. Among the findings, there was an increase in lower limbs strength in the FESG. The thickness of the right vastus lateralis (RVL) and the pennation angle of the left vastus lateralis (LVL) decreased in the CG and, comparing the two groups, there was significant reduction in the pennation angles of the RVL and LVL also for the same group. There was no change in functional capacity and endothelial function in both groups. For quality of life, the stimulus domain of the dialysis team improved for the FESG. In the CG the physical function became worse, and comparing the two groups, there was a worsening of the sleep domain in the CG. The variables quadriceps muscle strength and muscle thickness were associated in both groups. In conclusion, FES has positive effects on strength and muscle architecture of the lower limbs and on some aspects of quality of life in patients with CKF in HD.

Keywords: Chronic kidney failure. Electrical stimulation. Hemodialysis. Randomized controlled trial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV – doença cardiovascular
DMF – dilatação mediada por fluxo
DRC – doença renal crônica
EEF – estimulação elétrica funcional
EENM – estimulação elétrica neuromuscular
FAV – fístula arteriovenosa
FC_{máx} – frequência cardíaca máxima
GC – grupo controle
GEEF – grupo estimulação elétrica funcional
HD – hemodiálise
IRC – insuficiência renal crônica
KDQOL-SMTM - Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form
PE_{máx} – pressão expiratória máxima
PI_{máx} – pressão inspiratória máxima
1RM – uma repetição máxima
SF-36 - Medical Study 36-item Short-Form Health Survey
TC6M – teste de caminhada de seis minutos
TMI – treinamento muscular inspiratório
TRS – terapia renal substitutiva
TSL – teste de sentar-e-levantar
URR – urea reduction rate
VLD – vasto lateral direito
VLE – vasto lateral esquerdo
VO_{2máx} – consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1. Doença Renal Crônica e suas implicações	14
2.2. Fisioterapia na Doença Renal Crônica	20
2.3. Estimulação Elétrica Funcional	24
REFERÊNCIAS	30
3. ARTIGO	40
ABSTRACT.....	41
SUMMARY OF MAIN POINTS OF THE PAPER	42
INTRODUCTION	43
MATERIALS AND METHODS	44
Evaluations.....	45
Intervention	48
Statistical analysis	49
RESULTS	50
DISCUSSION.....	51
ACKNOWLEDGEMENTS	55
CONFLICTS OF INTERESTS STATEMENT	55
REFERENCES	55
4. CONCLUSÃO GERAL.....	66
ANEXO A – Comprovante de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.....	67
ANEXO B - Comprovante de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.....	69
ANEXO C – Normas de formatação do periódico Nephrology, Dialysis and Transplantation (NDT).....	73

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) trata-se de uma séria condição de saúde e um problema mundial (1). Consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) e em sua fase mais avançada (fase terminal) é chamada de insuficiência renal crônica (IRC) (2). A fase terminal de doença renal crônica corresponde à faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser compatível com a vida (2).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a DRC possui alta incidência e prevalência (1), sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino e com idade avançada (3), o que acaba por gerar custos elevados para o sistema de saúde (1).

Dados do Censo Brasileiro de Diálise de 2011 estimaram que 91.314 pacientes estavam em tratamento dialítico no Brasil. Para aproximadamente 85% destes pacientes o tratamento foi pago com recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) e 90,6% dos prevalentes tratavam-se por meio de hemodiálise (HD) (4).

As duas principais causas de IRC são a hipertensão arterial e o diabetes mellitus (2, 5). Como efeitos da doença, podemos citar: retenção de água e edema; aumento da ureia no líquido extracelular (uremia) e de outros nitrogênios não proteicos (ureia, ácido úrico e creatinina); acidose; anemia e osteomalácia (5).

O tratamento para IRC consiste em terapia renal substitutiva (TRS), que pode ser feita através de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (1). Entretanto, embora a diálise seja indispensável para a sobrevivência de doentes renais crônicos, acredita-se que ela não seja inteiramente capaz de depurar todas as toxinas que deveriam ser eliminadas e/ou metabolizadas no rim, causando o seu acúmulo. Essa condição, aliada à perda da função endócrina renal, acaba por gerar manifestações que caracterizam a síndrome urêmica do doente renal crônico (6).

A miopatia e a neuropatia urêmica ocorrem frequentemente em pacientes com DRC como uma consequência do alto nível sérico de cálcio, uréia, ácido úrico e creatinina, da acidemia, do baixo nível de carnitina e/ou do hiperparatireoidismo secundário (7-9). Vários estudos demonstram que pacientes que dialisam apresentam maior fraqueza muscular em relação a sujeitos saudáveis (10-14) e as correlações de área muscular contrátil e força sugerem que a atrofia muscular e a fraqueza resultante

é uma importante causa da redução da capacidade funcional na população submetida à diálise (15).

Nessa população também são muito comuns anormalidades cardiovasculares que incluem doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e hipertensão. A hipertrofia ventricular esquerda resultante da cardiomiopatia urêmica é o achado morfológico mais comum, e esta cursa com disfunção sistólica e diastólica (16).

Além disso, a depressão e a ansiedade são distúrbios de humor muito prevalentes entre os pacientes que realizam TRS (17), assim como os problemas em relação à função sexual (18, 19).

A prescrição rotineira de exercícios físicos não é uma prática frequente nessa população, especialmente em nosso país. No entanto, um programa de exercícios para estes pacientes contribui para o melhor controle da hipertensão arterial, melhora da capacidade funcional, da função cardíaca, da força muscular e, conseqüentemente, da qualidade de vida (20).

Assim, o exercício tem sido bem reconhecido como uma intervenção terapêutica que pode melhorar a marcada deteriorização física, psicológica e funcional dessa população (21). Nesse sentido, a fisioterapia pode contribuir de forma significativa na prevenção, no retardo da evolução da DRC e na melhoria de várias complicações apresentadas por este paciente (20).

Embora a maioria dos estudos existentes na literatura utilize o exercício físico convencional para a reabilitação do doente renal crônico, modalidades como o treinamento muscular inspiratório (TMI) e a estimulação elétrica funcional (EEF), utilizadas com frequência em outras populações, como pacientes com insuficiência cardíaca (22-26) e doença pulmonar obstrutiva crônica (27-29), também podem ser utilizadas, uma vez que se tem a possibilidade de realizá-las durante a HD.

A EEF ou Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) envolve a aplicação de corrente elétrica através de eletrodos colocados sobre a pele dos músculos a serem estimulados, despolarizando pontos motores via nervos periféricos, induzindo contrações musculares (30, 31).

Entre as principais vantagens, a estimulação elétrica de baixa frequência é de fácil aplicação, envolve riscos mínimos ao paciente e os custos envolvidos em sua aplicação são baixos (32). Ainda, trata-se de uma modalidade terapêutica que não requer motivação por parte do paciente e pode ser utilizada em sujeitos sedentários

(33). Portanto, pode ser uma ferramenta valiosa para pacientes descondicionados e dispneicos, com falência crônica de algum órgão, devido à baixa carga metabólica sobre um sistema cardiorrespiratório prejudicado (34, 35).

Como benefícios da EEF, diversos estudos mostram efeitos positivos sobre a força muscular de membros inferiores (25, 32), capacidade funcional (25, 26, 32) e consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) (25, 26), arquitetura muscular (36-38), função endotelial (39, 40) e também sobre a qualidade de vida (26, 32, 41) de diferentes populações.

Entretanto, ainda são poucas as evidências a respeito dos efeitos da EEF sobre essas variáveis em pacientes com DRC. Dobsak *et al.* (32), através de um ensaio clínico randomizado, avaliaram os efeitos da EEF em pacientes com DRC no período intradialítico através de um protocolo de estimulação elétrica no músculo quadríceps e nos músculos da panturrilha 3 vezes por semana, durante 20 semanas. Entre os achados, os pesquisadores verificaram incremento na força muscular do quadríceps, na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M), em alguns aspectos da qualidade de vida (vitalidade, aspectos emocionais e saúde mental) e nos índices de efetividade da diálise (Kt/V e URR); entretanto, não foram avaliados os efeitos da EEF sobre desfechos como arquitetura muscular e função endotelial.

A arquitetura muscular e a função endotelial de pacientes com DRC apresentam-se prejudicadas na maior parte das vezes, devido ao caráter deletério e sistêmico da doença renal (15). Neste sentido, torna-se importante investigá-las, uma vez que, a EEF pode atenuar ou até mesmo reverter estas alterações, quando levado em consideração evidências de estudos anteriores que utilizaram este recurso terapêutico em outras populações e avaliaram estas variáveis (36, 39).

Acredita-se que a EEF tenha efeitos positivos sobre pacientes com DRC, entretanto, nos questionamos: quais os efeitos desta modalidade terapêutica sobre a força, arquitetura muscular, capacidade funcional, função endotelial e qualidade de vida de pacientes com IRC em HD?

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da EEF sobre a força e arquitetura muscular, capacidade funcional, função endotelial e qualidade de vida em pacientes com IRC em HD e, verificar se há associação entre as variáveis força muscular de quadríceps e espessura muscular nesta população.

Esta dissertação apresenta-se estruturada da seguinte forma: através de um referencial teórico contextualiza-se a doença renal crônica e suas implicações; discute-se o papel da fisioterapia nessa condição e, aborda-se a EEF, suas vantagens e benefícios como um recurso terapêutico para doentes renais crônicos. Por fim, um artigo original é apresentado, respondendo ao problema de pesquisa e as possíveis hipóteses.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Doença Renal Crônica e suas implicações

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) (2) ou ritmo de filtração glomerular menor que $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por um período de três meses ou mais (3). Em sua fase mais avançada (fase terminal) é chamada de insuficiência renal crônica (IRC) (2). Ainda, segundo Mozaffarian *et al.* (1) a IRC é uma séria condição de saúde e um problema mundial e caracteriza-se pela redução na taxa de filtração glomerular, excesso de proteína excretada na urina ou ambos. Mais especificamente a fase terminal de doença renal crônica corresponde à faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser compatível com a vida. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático. Suas opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou o transplante renal, pois compreende um ritmo de filtração glomerular inferior a $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (2).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a DRC possui alta incidência e prevalência (1), sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e com idade avançada (3), o que acaba por gerar custos elevados para o sistema de saúde. Em 2008, a prevalência foi de 547.982 mil casos nos Estados Unidos, sendo 70% desses casos tratados através de tratamento hemodialítico (1). No Brasil, a prevalência de pacientes portadores de DRC mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos anos. De 24.000 pacientes em 1994, esse número passou para 59.153 em 2004. Dados mais recentes do censo de 2011 estimaram em 91.314 pacientes em diálise no Brasil. Além disso, para aproximadamente 85% destes pacientes, o tratamento foi pago com recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) e 90,6% dos prevalentes estavam em tratamento hemodialítico (HD) (4).

Como as duas principais causas de IRC podemos citar a hipertensão arterial e o diabetes mellitus (2, 5). Nesse sentido, destaca-se a importância da prevenção primária como estratégia de controle dos fatores de risco e detecção precoce da DRC, assim como a consequente redução do sofrimento desses pacientes e dos custos ao sistema de saúde (2).

Entre as causas gerais de IRC encontram-se: lesão dos vasos sanguíneos renais (aterosclerose das artérias renais de maior calibre e nefrosclerose); lesão dos glomérulos (glomerulonefrite) e lesão do interstício renal e das vias urinárias inferiores (nefrite intersticial/pielonefrite) (5). Embora seja ampla a variedade de doenças capazes de produzir IRC, o resultado final é essencialmente a diminuição do número de néfrons. Independente do número de néfrons funcionais, os rins devem excretar o mesmo volume de urina para manter o equilíbrio hídrico. Dessa forma, a perda de unidades funcionais requer que os néfrons sobreviventes excretem quantidades adicionais de água e solutos para impedir o acúmulo sérico dessas substâncias nos líquidos corporais (5).

A manutenção das concentrações plasmáticas normais de eletrólitos e dos volumes normais dos líquidos corporais ocorre por meio das compensações sistêmicas, como hipertensão, e podem determinar, a longo prazo, problemas clínicos adicionais. Em contraste com os eletrólitos, muitos dos produtos de excreção do metabolismo, como a ureia e a creatinina, se acumulam, quase que em proporção ao número de néfrons que foram destruídos. Essas substâncias não são avidamente reabsorvidas pelos túbulos renais, e sua secreção depende, em grande parte, da filtração glomerular. Se houver diminuição da filtração glomerular, essas substâncias se acumulam transitoriamente no organismo (5).

Como efeitos da insuficiência renal podemos citar: retenção de água e edema; aumento da ureia no líquido extracelular (uremia) e de outros nitrogênicos não proteicos (ureia, ácido úrico e creatinina); acidose; anemia (uma vez que os rins lesados não produzem adequadamente eritropoietina e esta, por sua vez, estimula a produção de eritrócitos na medula óssea); e osteomalácia (devido a produção inadequada de vitamina D, causando redução na absorção intestinal de cálcio e, logo, da disponibilidade deste para os ossos. Entretanto, a mesma também pode se dar em decorrência dos níveis séricos elevados de fosfato decorrente da diminuição da filtração glomerular) (5).

O tratamento para a IRC consiste em terapia renal substitutiva (TRS), que pode ser feita através de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (1). O Brasil tem o terceiro maior contingente de pacientes em hemodiálise no mundo (42) e esta modalidade de TRS é realizada através de um circuito extracorpóreo (3). O sangue flui através de um acesso vascular (cateter venoso, fístula arteriovenosa ou prótese) e é impulsionado por uma bomba para um sistema de circulação extracorpórea, onde

se encontra o dialisador, que consiste em uma membrana semipermeável onde ocorrem as trocas entre o sangue e o banho de diálise (dialisato). A difusão de solutos entre o sangue e a solução de diálise resulta na remoção de escórias metabólicas e também na reposição de solutos como bicarbonato (3). O circuito de hemodiálise pode ser visualizado na figura 1.

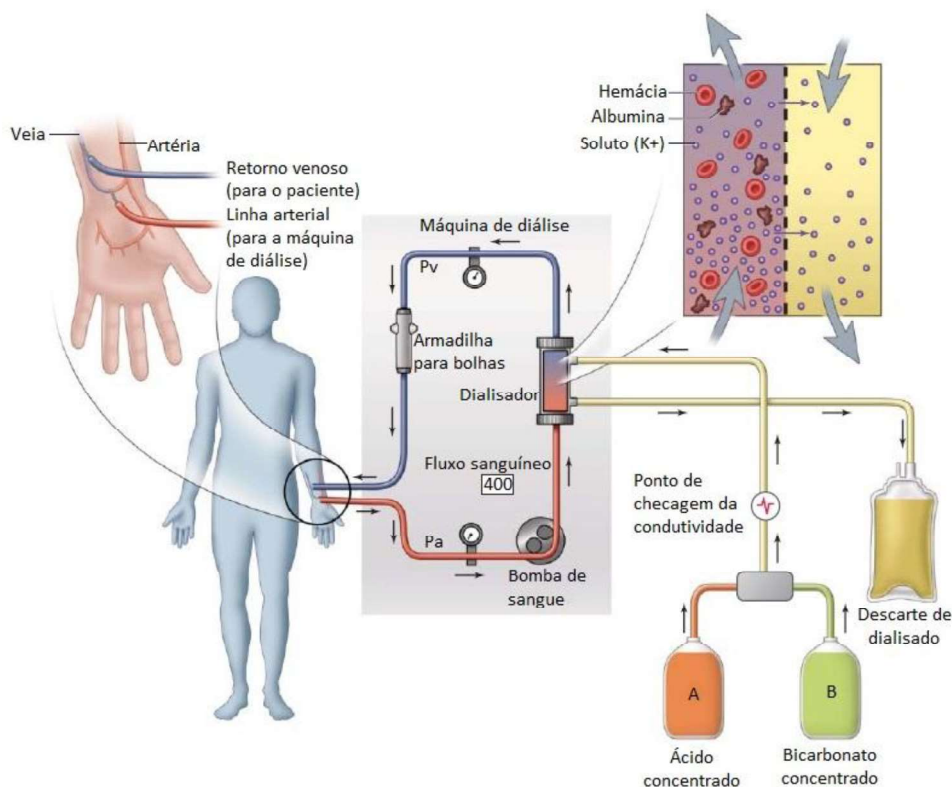


Figura 1 - Circuito de hemodiálise

Fonte: <http://www.medicinanet.com.br>

A fístula arteriovenosa (FAV) é um acesso vascular permanente adotado para pacientes com IRC que consiste em uma anastomose entre a artéria radial e uma veia antecubital. Uma parte do sangue da artéria radial é desviada para o sistema venoso antecubital, que passa a receber sangue com alta pressão. Após um período de um a três meses as veias antecubitais se hipertrofiam e dilatam, permitindo uma fácil punção com agulhas calibrosas a cada sessão de HD. Uma fístula funcionante possui um frêmito acentuado à palpação (6).

Existem vários métodos de HD, entretanto nos casos de IRC adota-se normalmente o método denominado *hemodiálise intermitente* ou *convencional*. Este método baseia-se na retirada de solutos e líquidos em pouco tempo, constituindo uma

sessão de HD. Essa sessão deve durar entre quatro a seis horas e deve ser realizada três vezes por semana (6).

Para verificar se a diálise está removendo ureia suficiente é necessário pelo menos uma vez ao mês testar uma amostra de sangue do paciente para checar a eficácia da TRS. Para isso duas amostras de sangue são coletadas no início e ao final da sessão de HD e então são comparadas através dos índices URR (urea reduction ratio) e Kt/V (onde K indica a depuração de ureia do dialisador, t indica o tempo de tratamento e V o volume de distribuição de ureia). O URR (*ureia pré – ureia pós x 100/ureia pré*) indica o quão eficaz o tratamento dialítico foi em remover os resíduos corporais, normalmente é expresso em porcentagem e deve ser maior ou igual a 65%. O Kt/V é outro método para verificar a adequação da diálise e compara a quantidade de fluido que passa através do dialisador com a quantidade de fluido no corpo do paciente. Este, por sua vez, deve ser maior ou igual a 1.2, e pode ser calculado através da seguinte fórmula: $Kt/V = -\ln(R - 0,009 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times VU/P$ onde ln = logaritmo natural; R = ureia pós HD/ureia pré HD; t = tempo de sessão (em horas); VU = volume de ultrafiltrado (em litros); P= peso pós dialítico (em kg) (3). Embora os dois índices são amplamente utilizados na prática clínica para verificar a eficácia da diálise, o Kt/V foi adotado como medida padrão de adequação da diálise pelo grupo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (43). Estudos observacionais mostram associação de valores maiores de Kt/V e URR com aumento de sobrevida (3).

Embora a diálise seja indispensável para a sobrevivência de doentes renais crônicos, acredita-se que ela não seja inteiramente capaz de depurar todas as toxinas que deveriam ser eliminadas e/ou metabolizadas no rim, causando o seu acúmulo. O acúmulo dessas toxinas juntamente com a perda da função endócrina renal (a qual a diálise não substitui) acaba por gerar manifestações que caracterizam a síndrome urêmica do doente renal crônico (6).

As fibras musculares de pacientes em HD possuem muitas anormalidades, possivelmente devido as adaptações destas células em decorrência de um meio interno alterado. Essas anormalidades incluem mudanças em capilares, enzimas e proteínas contráteis (44). A miopatia ocorre frequentemente em pacientes urêmicos como uma consequência do alto nível sérico de cálcio, uréia, ácido úrico e creatinina, da acidemia, do baixo nível de carnitina e/ou do hiperparatireoidismo secundário (7-9).

A atrofia muscular em pacientes urêmicos tem sido descrita como uma consequência da neuropatia urêmica, causada pela degeneração axonal primária ou como uma miopatia urêmica decorrente da estrutura e função anormal das fibras musculares destes pacientes. A eficácia da hemodiálise falha em corrigir estas desordens (45) e a neuropatia urêmica ocorre em decorrência do acúmulo de metabólitos dialisados. A neuropatia melhora com uma diálise adequada, entretanto, a atrofia persiste (46). Ainda, pacientes que dialisam apresentam prejuízo da massa muscular mais proeminente que aqueles pacientes com DRC que não dialisam, onde a atrofia, particularmente de fibras tipo II tem sido demonstrada (44).

Ainda, vários estudos mostram que pacientes em diálise apresentam maior fraqueza muscular em relação a sujeitos saudáveis (10-14). Em geral, as causas da fraqueza muscular podem incluir a perda de massa muscular, redução na capacidade do sistema nervoso central em ativar unidades motoras normais ou a combinação desses mecanismos (47).

Johansen *et al.* (15), em um estudo onde avaliaram os efeitos da hemodiálise sobre a força e qualidade muscular e sobre a capacidade funcional, verificaram que a atrofia é o mecanismo primário para a fraqueza muscular. Ainda, as correlações de área muscular contrátil e força sugerem que a atrofia muscular e a fraqueza resultante é uma importante causa da redução da capacidade funcional na população submetida à diálise (15).

Além do acometimento dos membros inferiores, a fraqueza muscular encontra-se presente também nos músculos respiratórios de pacientes com DRC (48, 49). Schardong *et al.* (48) avaliaram a função pulmonar, a força respiratória e a qualidade de vida de 30 pacientes com DRC que estavam em tratamento dialítico, e encontraram diminuição nos valores da função pulmonar, assim como valores abaixo do previsto para a pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$) e valores abaixo da normalidade para a pressão expiratória máxima ($PE_{máx}$). Corroborando com esses achados, Dipp *et al.* (49), através de um estudo transversal com 30 pacientes com IRC em HD avaliaram a força muscular respiratória, a capacidade funcional e a força próximal de membros inferiores e verificaram redução na $PE_{máx}$ e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) dessa população quando comparado aos valores preditos de normalidade, representando fraqueza muscular expiratória e diminuição da capacidade funcional, respectivamente.

Segundo Kouidi (16), há fatores centrais e periféricos que predispõem a uma redução da tolerância ao exercício nesses pacientes. Dentre os fatores centrais destacam-se as disfunções cardíacas e piora do controle cardíaco autonômico. Nessa população são muito comuns anormalidades cardiovasculares que incluem doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e hipertensão. A hipertrofia ventricular esquerda resultante da cardiomiopatia urêmica é o achado morfológico mais comum, e esta leva à disfunção sistólica e diastólica (16).

Ainda, no que diz respeito às disfunções cardíacas e conforme as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica (2009), todo paciente com DRC deve ser considerado como paciente de alto risco para doenças cardiovasculares (DCV) (50), uma vez que, quando comparados à população geral, apresentam maior prevalência de DCV, incluindo doença coronariana, cerebrovascular, vascular periférica e insuficiência cardíaca (51). Além disso, as DCV constituem a principal causa de óbito nos pacientes com DRC em fases iniciais (52-54).

Entre os fatores periféricos, a flexibilidade e a capacidade muscular encontram-se reduzidas, o que resulta em disfunção e atrofia musculoesquelética e isso se deve, como mencionado anteriormente e reforçado por Adams e Varizi (55), ao acúmulo de toxinas urêmicas, anemia, desnutrição, descondicionamento, alterações neuro-hormonais entre outras. O impacto negativo da IRC no músculo esquelético se deve a alterações também da perfusão muscular, uso de corticosteroide e estado catabólico mediado pela acidose metabólica (55).

A depressão e a ansiedade são distúrbios de humor muito prevalentes entre os pacientes que realizam TRS, por isso estas devem ser diagnosticadas e tratadas adequadamente para melhora da qualidade de vida dos portadores de DRC (17), uma vez que a relação entre qualidade de vida é inversamente proporcional à prevalência de ansiedade e depressão (56). Essas condições podem representar aumento na mortalidade e morbidade nos pacientes em diálise, assim como comprometer a aderência à terapêutica e modular a sua situação imunológica e nutricional.

Por fim, vários estudos mostram que pacientes com DRC também apresentam problemas em relação a sua função sexual (18, 19) e, após o início do tratamento hemodialítico, apresentam diminuição da satisfação sexual, redução na frequência das relações, assim como disfunções sexuais, e isso parece ter forte influência de fatores psicossociais (18, 19). A disfunção erétil é comum e ocorre em 82% dos pacientes hemodialisados (57), tendo prevalência de 63% em pacientes com idade

igual ou abaixo de 50 anos e de 90% em pacientes com mais de 50 anos (58). Isso acaba por influenciar negativamente a qualidade de vida, assim como fatores físicos e psicológicos já comentados anteriormente, uma vez que Rosa *et al.* (58) verificaram que disfunção erétil e qualidade de vida estão fortemente associadas e isso ocorre independente da idade, da presença de diabetes ou de outras comorbidades.

Resumidamente, a doença renal crônica acarreta alterações em todos os sistemas corporais. Os pacientes apresentam redução do condicionamento cardiorrespiratório, alterações musculares, reduzida *performance* física e piora da qualidade de vida (59).

2.2. Fisioterapia na Doença Renal Crônica

Pacientes portadores de DRC submetidos a tratamento dialítico apresentam alterações físicas e psicológicas que predispõem ao sedentarismo. Nesta população, a prescrição rotineira de exercícios físicos não é uma prática frequente, especialmente em nosso país. No entanto, um programa de exercícios para estes pacientes contribui para o melhor controle da hipertensão arterial, da capacidade funcional, da função cardíaca, da força muscular e, conseqüentemente, da qualidade de vida (20).

Conforme a Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica (2006), a reabilitação na nefropatia crônica, inclusive para pacientes submetidos a programa de diálise, possui grau de recomendação B (60). Segundo a mesma diretriz, para estes pacientes a prática de exercícios físicos proporciona a redução da pressão arterial sistólica, aumento da capacidade física e redução do custo do tratamento (61). Em pacientes submetidos ao tratamento dialítico, o exercício proporciona melhora da função cardiovascular, da capacidade física e da qualidade de vida, melhorando a eficiência da diálise e diminuindo o tempo de remoção de fosfato (62), reduzindo assim a mortalidade (63).

Entretanto, os programas de exercícios existentes para esses pacientes, nem sempre são realizados durante a HD conforme evidenciado pelas revisões sistemáticas de Cheema *et al.* e Segura-Ortí (21, 64). O exercício interdialítico ocorre em dias nos quais o paciente não realiza a diálise e pode ser realizado no ambulatório ou no domicílio através de exercício aeróbico, resistido ou combinado (aeróbico e resistido). O exercício interdialítico aeróbico pode ser realizado através de

cicloergômetro, esteiras, corrida, exercícios calistênicos, natação ou através de jogos com bolas (21, 64) e é capaz de aumentar a capacidade aeróbica máxima, o hematócrito/hemoglobina, o HDL, a sensibilidade à insulina e reduzir a pressão sanguínea, os níveis de depressão e os triglicérides (65, 66). O exercício interdialítico resistido pode ser conduzido através do levantamento de pesos livres ou em máquinas, por meio de caneleiras ou faixas elásticas (21, 64) e é capaz de aumentar a *performance* funcional, a força e a qualidade de vida dos pacientes (66), uma vez que, Headley *et al.* constataram aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, na velocidade máxima de caminhada, no pico de torque, e redução no tempo para completar 10 repetições no teste de sentar-e-levantar após um programa de exercício resistido interdialítico (67).

O exercício realizado intradiálise é possivelmente tão benéfico quanto o tradicional, realizado no período interdialítico (68). Além das vantagens habituais, a realização de exercícios durante as sessões de HD traz vantagens adicionais como maior aderência ao tratamento, conveniência de horário, redução da monotonia do processo de diálise e facilidade de acompanhamento médico. É recomendado que o exercício seja realizado nas duas primeiras horas da HD, pois, na terceira hora, pode ocorrer instabilidade cardiovascular com queda da pressão arterial, prejudicando sua realização em muitos pacientes (69).

O exercício tem sido bem reconhecido como uma intervenção terapêutica que pode melhorar a marcada deterioração física, psicológica e funcional dessa população (21). Nesse sentido, a fisioterapia pode contribuir de forma significativa na prevenção, no retardo da evolução da DRC e na melhoria de várias complicações apresentadas por este paciente (20) através de diversas técnicas e recursos terapêuticos.

Conforme a revisão sistemática realizada por Coelho *et al.* (70), que reuniu 26 estudos a respeito do exercício físico durante a hemodiálise, contemplando 1.220 pacientes, predomina na literatura protocolos de reabilitação baseados no exercício aeróbio para essa população, seguidos daqueles que combinam exercício aeróbio e exercício de força. Os autores ainda verificaram que apenas três estudos utilizaram protocolos somente com exercícios de fortalecimento muscular e um único estudo combinou exercício aeróbio, exercício de força e alongamentos. A maioria dos protocolos adota uma frequência de três sessões semanais, e o tempo total dos protocolos de exercício varia de seis semanas a quatro anos (70).

Em relação ao treinamento aeróbico, este pode ser realizado através de cicloergômetro. A carga adotada normalmente é leve ou moderada (70) e o ajuste desta se dá na maioria das vezes pela escala de percepção subjetiva de esforço de Borg ou pelo percentual em relação à frequência cardíaca máxima ($FC_{máx}$) atingida em teste ergométrico (70). O tempo de sessão varia de 20 a 60 minutos, entretanto, a maioria adota em média protocolos de 30 minutos (70).

Para os treinamentos baseados no exercício resistido, da mesma forma que no exercício aeróbico, a intensidade adotada normalmente é leve ou moderada. Para o ajuste da carga a maioria dos estudos utiliza o percentual em relação ao teste de uma repetição máxima (1RM) ou a carga é ajustada conforme a tolerância do paciente (70). O número de séries (de duas a três séries) e repetições (de oito a 15 repetições) varia entre os estudos, entretanto, predominam os exercícios de força para membros inferiores (70).

Chang *et al.* (71), em um ensaio clínico quase experimental com doentes renais crônicos, avaliaram o efeito de um treinamento aeróbico intradialítico em cicloergômetro durante oito semanas. A intensidade do exercício foi ajustada em 50-65% da frequência cardíaca de reserva e o treino teve duração de 30 minutos. Através deste protocolo, os autores verificaram que o exercício aeróbico é seguro, efetivo para reduzir a fadiga e capaz de melhorar a capacidade física dos pacientes.

Outro estudo que também propôs um protocolo de exercício aeróbico (16 semanas de exercício supervisionado, três vezes por semana, 15 a 55 minutos, intensidade entre 50%-60% do VO_2 pico conforme teste ergométrico), porém para pacientes em estágio 3 da DRC, encontrou aumento de 8,2% no VO_2 pico dos pacientes que realizaram o exercício, em contrapartida, o grupo controle apresentou declínio para esta variável após o seguimento (72).

Em contrapartida, Chen *et al.* (73) reforçam os benefícios do exercício resistido de baixa intensidade em doentes renais crônicos quando realizado durante as sessões de HD. Em um estudo com 50 pacientes randomizados em grupo intervenção e grupo controle, um protocolo de treinamento de força para membros inferiores foi realizado com caneleiras fixas nos tornozelos para fortalecimento dos músculos extensores e flexores do joelho, abdutores e adutores do quadril, plantiflexores e dorsiflexores do tornozelo. Foram realizadas duas séries de oito repetições para cada exercício com intervalo de um a dois minutos de descanso entre elas. A carga foi aumentada progressivamente conforme a escala de percepção de

esforço. Os exercícios foram realizados duas vezes por semana, totalizando 48 sessões. Entre os achados verificou-se incremento na *performance física*, na força dos músculos extensores do joelho e na função física auto relatada para o grupo tratado quando comparado ao grupo controle.

Lima *et al.* (74) realizaram um ensaio clínico randomizado com 32 pacientes portadores de DRC com o objetivo de comparar os efeitos do exercício aeróbico aos efeitos do exercício resistido quando realizados durante a HD. O grupo exercício aeróbico realizou o treino em uma bicicleta ergométrica por 20 minutos sendo a carga ajustada pela percepção de esforço do sujeito. O grupo treinamento de força realizou exercícios com os membros inferiores e, para isso utilizou caneleiras nos tornozelos, teve a carga ajustada a 40% do teste de 1RM e foram realizadas três séries de 15 repetições para cada exercício do protocolo. Os dois grupos realizaram os exercícios três vezes por semana, durante oito semanas. Os principais achados foram o aumento na força dos músculos inspiratórios, na capacidade funcional e na qualidade de vida para ambos os grupos quando comparados a um terceiro grupo que não realizou nenhuma das modalidades. Nesse sentido, o estudo sugere que independente da modalidade, o exercício quando realizado no período intradialítico traz benefícios ao doente renal.

Ainda, Silva *et al.* (75) em um estudo recente, conduziram um protocolo que combinou exercício aeróbico, exercício de força e alongamento passivo em doentes renais crônicos durante a HD, três vezes por semana, durante 16 meses. O exercício aeróbico foi realizado em bicicleta ergométrica durante 10 minutos, com carga ajustada a fim de manter 60-70% da frequência cardíaca de treinamento seguido pelos exercícios de força para membros superiores (incluindo o braço da fístula arteriovenosa) e inferiores que foram realizados com halteres e faixas elásticas, totalizando 20 minutos/sessão. Como desfechos os autores encontraram melhora da força muscular dos extensores do joelho, incremento na distância percorrida no TC6M e melhora da qualidade de vida avaliada pelo questionário de qualidade de vida SF-36.

Embora a maioria dos estudos existentes na literatura utilize o exercício físico convencional para a reabilitação do doente renal crônico, modalidades como o treinamento muscular inspiratório (TMI) e a estimulação elétrica funcional (EEF), utilizadas com frequência em outras populações como pacientes com insuficiência cardíaca (22-27) e doença pulmonar obstrutiva crônica (27-29), estão sendo utilizadas

também em doentes renais crônicos (32, 76) uma vez que se tem a possibilidade de realizá-las durante a HD.

De modo geral, a atividade física assim como os programas de treinamento aeróbios, resistidos e combinados, beneficiam os pacientes com DRC, tanto na fase interdialítica como na fase intradialítica. Os programas de treinamento são propostas não farmacológicas seguras e eficazes para essa população, tendo efeitos incrementais na capacidade cardiorrespiratória, no condicionamento físico, na força muscular, na capacidade funcional, no consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), na eficiência dialítica, na redução de solutos e na resposta hemodinâmica (59).

2.3. Estimulação Elétrica Funcional

Pacientes com DRC em fase terminal e em HD de longa data apresentam baixos índices de atividade física, intolerância a sobrecarga, piora da qualidade de vida e alta mortalidade (77). Nesse sentido o uso do treinamento convencional baseado no exercício físico torna-se limitado em função das condições de saúde dessa população (32). Ainda, segundo Dobsak *et al.* (32), métodos de treinamento clássico baseados na sobrecarga sistêmica representam alto risco hemodinâmico assim como podem levar a complicações cardíacas agudas como arritmias. Nesse sentido, torna-se importante introduzir alternativas seguras nos programas de reabilitação, sendo a EEF uma delas (32), uma vez que esta não induz mudanças significativas em variáveis hemodinâmicas centrais, como o débito cardíaco (33).

A EEF ou Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) envolve a aplicação de corrente elétrica através de eletrodos colocados sobre a pele dos músculos a serem estimulados, despolarizando pontos motores via nervos periféricos, induzindo contrações musculares (30, 31). Portanto, a EEF se aplica somente quando o sistema nervoso periférico estiver íntegro (78).

Os parâmetros adotados para a estimulação elétrica variam bastante entre os estudos. Entretanto, conforme a recente revisão sistemática realizada por Sillen *et al.* (38), todos os protocolos adotaram corrente elétrica bifásica, com frequências de 8 a 20Hz ou de 50-120Hz; duração de pulso entre 200 e 700 μ s; tempo de contração/repouso variando de 3 a 55 segundos para o tempo de contração e de 2 a 30 segundos para o tempo de repouso; amplitude de pulso de 10mA até o nível de tolerância máxima do sujeito. O tempo de sessão variou de 10 minutos a 8 horas

(interruptas), com frequência de 1 a 2 vezes por dia e de 3 a 7 vezes por semana. O número total de sessões variou entre 12 e 140 e o tempo de intervenção entre 4 e 10 semanas.

Em relação às frequências de estimulação, a literatura enfatiza que frequências baixas estimulam preferencialmente unidades motoras de fibras tipo I (oxidativas) e estas, a longo prazo, geram aumento da capacidade oxidativa com redução da fadiga, induzindo uma pequena melhora na força muscular. Protocolos com frequências mais altas por outro lado, estimulam preferencialmente fibras tipo II (glicolíticas), mantêm a resistência à fadiga pelo incremento da capacidade aeróbica e melhoram a força muscular, entretanto, as mudanças são predominantes para a força (79, 80). Dessa forma, frequências de 10 a 50Hz são utilizadas normalmente em pacientes com ICC e em pacientes com DPOC, mostrando melhora na capacidade de exercício e da condição de saúde (26, 34). Frequências de 50 a 100Hz são recomendadas na maioria das vezes para ganhos no desempenho muscular (81, 82).

Dreibati *et al.* (83) avaliaram a força muscular do quadríceps e a fadiga através da contração voluntária máxima (CVM) de 26 adultos saudáveis antes, durante e após 20 minutos de estimulação elétrica com diferentes frequências (20, 50 e 100Hz) e verificaram que frequências mais altas geram mais força, entretanto levam a fadiga precocemente. O declínio da força apresentado pelos sujeitos estimulados a 100Hz pareceu correlacionar-se com a seleção preferencial de fibras musculares tipo II. Assim, frequências de 100Hz devem ser aplicadas para treinamento de força máxima em programas de treinamento de atletas e frequências de 20Hz parecem ser mais interessantes quando utilizadas em programas de reabilitação, uma vez que, o início da fadiga ocorre de forma mais lenta e a noção de força é menos crucial (83).

Por outro lado, Gregory e Bickel (84) sugerem que o recrutamento durante a EEF não é seletivo, isto é, as unidades motoras são ativadas sem uma sequência óbvia relacionada ao tipo de unidade. A EEF pode ativar algumas unidades motoras rápidas além de unidades lentas, até mesmo em níveis relativamente baixos de força. Evidências indiretas sugerem que a proporção relativa de unidades motoras rápidas e lentas em um músculo ativado por EEF a diferentes níveis de força seria bastante constante já que a velocidade de contração não é diferente entre intensidades de treinamento (20, 40 e 80% da CVM) (85). Assim, a fim de otimizar a efetividade da EEF, sugere-se como frequência ideal 50-100 Hz (81, 86), a intensidade da corrente a

mais alta possível a ser tolerada (87) e a aplicação de EEF em condição de carga estática, uma vez que esses fatores maximizam a tensão muscular.

Em relação à duração ou largura dos pulsos são recomendados 300 a 400 μ s para grandes grupos musculares como quadríceps e isquiotibiais (88). O tempo de contração/repouso ideal ainda é desconhecido para uma estimulação ótima e efetiva (38).

No que diz respeito aos músculos estimulados em membros inferiores a maior parte dos estudos adota como primeira escolha o quadríceps, seguido pelos isquiotibiais e os músculos da panturrilha. Alguns protocolos optam ainda por estimular mais de um grupo muscular na mesma sessão (38).

Entre as limitações da EEF encontram-se o desconforto associado com estimulação periférica (87) e o recrutamento espacial limitado das fibras musculares, que é bastante superficial (89).

Apesar da heterogeneidade de parâmetros adotados pelos estudos, dos diferentes pontos de vista em relação aos mecanismos de ação e das suas limitações, a EEF consiste em uma opção terapêutica atraente para manter a massa e a força muscular e prevenir a atrofia uma vez que é uma forma alternativa de exercício isométrico (90). Entre as principais vantagens, a EEF é de fácil aplicação, envolve riscos mínimos ao paciente, os custos envolvidos em sua aplicação são baixos (32) e pode ser utilizada em sujeitos sedentários (33).

Na prática clínica, a EEF, quando aplicada em membros inferiores, melhora a massa e a função muscular, a capacidade de exercício e o quadro clínico dos pacientes (34, 87, 91), principalmente daqueles que não se enquadram em programas de treinamento de exercício voluntário. Portanto, pode ser uma ferramenta valiosa para pacientes descondicionados e dispneicos, com falência crônica de algum órgão, devido à baixa carga metabólica sobre um sistema cardiorrespiratório prejudicado (34, 35), aumentando assim a aderência desses pacientes aos programas de reabilitação (33).

Dobsak *et al.* (32) e Karavidas *et al.* (33) afirmam ainda que a EEF de músculos esqueléticos constitui um modo de treinamento alternativo com efeitos benéficos comparáveis ao exercício aeróbico clássico. Entretanto, conforme Hainaut e Duchateau (92) ela também pode ser utilizada como uma intervenção complementar ao treinamento com exercício voluntário. De qualquer forma, as evidências sugerem que a EEF promove vários benefícios em diferentes populações. A estimulação

elétrica foi estudada inicialmente como uma ferramenta a ser utilizada em pacientes neurológicos (93-96), no pós-operatório e em casos de imobilização por longos períodos (97-100). Entretanto, Sillen *et al.* (38), em sua revisão sistemática, encontraram estudos aonde a EEF foi utilizada em pacientes com ICC, DPOC, disfunções ortopédicas e em sujeitos saudáveis.

Entre os benefícios da EEF, diversos estudos mostram efeitos positivos sobre a força muscular de membros inferiores (25, 32), capacidade funcional (25, 26, 32) e consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) (25, 26), arquitetura muscular (36-38), função endotelial (39, 40) e também sobre a qualidade de vida (26, 32, 41).

Sbruzzi *et al.* (25), através de uma revisão sistemática com metanálise realizada com pacientes com ICC, demonstram que os efeitos da EEF no VO_2 pico dos pacientes são superiores quando comparados ao grupo controle, e que o tratamento com EEF fornece um ganho similar na distância percorrida no TC6M e na força muscular quando comparado ao grupo exercício aeróbico.

Em uma revisão sistemática com metanálise posterior e sobre o mesmo tema, Smart *et al.* (26) analisaram também o efeito da EEF e do exercício aeróbico sobre a qualidade de vida dos pacientes com ICC, e verificaram que as duas modalidades afetam positivamente e da mesma forma esta variável, entretanto, a qualidade de vida é superior no grupo EEF quando comparada ao grupo controle.

Ainda em pacientes cardiopatas, Karavidas *et al.* (40), realizaram um ensaio clínico randomizado que teve por objetivo avaliar os efeitos da EEF (frequência de 25Hz, tempo de contração 5s, tempo de repouso 5s, intensidade máxima tolerada pelo paciente, 30 minutos, 5x/dia, por 6 semanas, nos músculos quadríceps e gastrocnêmio) em 30 pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (classe II ou III da *New York Heart Association*) encontraram resultados significativos para a melhora da função endotelial, uma vez que, houve aumento no percentual da dilatação mediada pelo fluxo para o grupo EEF em relação ao grupo placebo. Além disso, observaram incremento para outros desfechos como capacidade funcional, status emocional e qualidade de vida no grupo submetido à EEF. Em um estudo semelhante, porém em pacientes com fração de ejeção menor que 40%, Karavidas *et al.* (39) utilizaram os mesmos parâmetros de EEF e obtiveram melhora da função endotelial, da qualidade de vida e do perfil inflamatório.

Sbruzzi *et al.* (36), em um estudo de caso que objetivou avaliar o efeito da EEF associada à fisioterapia convencional sobre a espessura muscular do quadríceps em

paciente submetido a transplante cardíaco, verificaram após 8 semanas de tratamento com EEF (utilizando os seguintes parâmetros: frequência de 80Hz, largura de pulso de 500 μ s, tempo de contração de 5s, tempo de repouso de 10s e intensidade ajustada no limite da tolerância do paciente, 30 minutos de aplicação por sessão com acréscimo de um minuto a cada dois dias, totalizando 60 minutos/dia, 2 vezes/dia, 5 dias/semana) aumento na espessura muscular do vasto medial direito de 99,3% e de 52,7% na espessura do vasto medial esquerdo. Da mesma forma, houve um aumento na espessura do vasto lateral direito de 26,5% e de 51,1% no vasto lateral esquerdo.

A EEF também é capaz de alterar a arquitetura muscular de pacientes com osteoartrite de joelho. Vaz *et al.* (37), em um estudo que teve por objetivo avaliar o efeito de um programa de treinamento de força com EEF sobre parâmetros funcionais e sobre a arquitetura muscular de quadríceps em pacientes com osteoartrite de joelho utilizaram como parâmetros de estimulação frequência de 80Hz, largura de pulso de 400 μ s, tempo de contração de 10s, tempo de repouso de 50-20s, tempo de sessão de 18-32 minutos, 3x/semana, por 8 semanas, e encontraram aumento da espessura do vasto lateral e comprimento do fascículo. Ainda, verificaram aumento na força isométrica do quadríceps.

Corroborando com esses achados, Sillen *et al.* (38), em sua revisão sistemática mostram que 4 dos 6 estudos envolvendo sujeitos saudáveis que foram submetidos à estimulação elétrica e que avaliaram os efeitos desta terapia sobre a arquitetura muscular evidenciam aumento na área da secção transversa dos músculos estimulados. Da mesma forma, dos 5 estudos realizados em pacientes portadores de ICC ou DPOC, 3 constataram aumento para esta variável. Ainda, dos 3 estudos que avaliaram o efeito desta terapia em pacientes com disfunção ortopédica, 1 apresentou incremento para este desfecho.

Vivodtzev *et al.* (29), em um estudo recente, reforçam os benefícios da estimulação elétrica em pacientes com DPOC severa. Através de um protocolo realizado em casa, 5 vezes/semana durante 6 semanas com 35 minutos de estimulação do quadríceps seguidos por 25 minutos de estimulação da panturrilha, em ambos os membros simultaneamente, usando os seguintes parâmetros: frequência de 50Hz, largura de pulso 400 μ s, tempo de contração 6s, tempo de repouso 16s, evidenciaram aumento da área da secção transversa do quadríceps e da panturrilha, assim como aumento da força e resistência de membros inferiores comparado ao grupo controle.

Ainda, em relação à qualidade de vida, Karavidas *et al.* (41), em um ensaio clínico randomizado que teve como desfecho principal esta variável em pacientes com ICC secundária à isquemia ou à cardiomiopatia dilatada idiopática, usando o mesmo protocolo de eletroestimulação descrito anteriormente e estimulando os mesmos músculos, observaram melhora significativa desta avaliada através dos questionários Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), Beck Depression Inventory (BDI) e Zung self-rating depression scale (SDS).

Por fim, a literatura apresenta apenas um estudo que avaliou os efeitos da EEF em pacientes com DRC no período intradialítico. Dobsak *et al.* (32), através de um ensaio clínico randomizado com 32 pacientes, utilizaram um protocolo de estimulação elétrica no músculo quadríceps e nos músculos da panturrilha, 3x/semana, durante 20 semanas com os seguintes parâmetros: frequência 10 Hz, largura de pulso 200µs, tempo de contração 20s, tempo de repouso 20s, rampa de subida e descida 1s, intensidade 60 mA e tempo de sessão de 60 minutos. Reiterando com os achados de outros estudos já descritos nesta seção, os pesquisadores verificaram incremento na força muscular do quadríceps, na distância percorrida no TC6M, em alguns aspectos da qualidade de vida e também nos índices de efetividade da diálise (Kt/V e URR) quando comparado ao grupo controle. Dobsak *et al.* (32) ainda sugerem que a EEF pode ser uma alternativa ao exercício aeróbico realizado através do cicloergômetro uma vez que ambos possuem benefícios semelhantes.

Nota-se que os benefícios da EEF em várias populações de doentes crônicos e também em sujeitos saudáveis estão bem estabelecidos. Nesse sentido, mesmo havendo poucas evidências na literatura sobre os efeitos desta modalidade terapêutica em pacientes com DRC, acredita-se que a EEF pode ser uma opção de tratamento também para esta população.

REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322.
2. Júnior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3):1-3.
3. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. *Nefrologia: Rotinas, diagnóstico e tratamento*. 3ª ed 2006. 620 p.
4. Sesso ReC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. [Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011]. *J Bras Nefrol*. 2012;34(3):272-7.
5. Guyton A, Hall J. *Fundamentos de Guyton. Tratado de fisiologia médica*. 10ª ed. Rio de Janeiro 2002. 613 p.
6. Engel CL, Engel HF, Marinho M, Lima MR, Nicolich M, Netto M, et al. Insuficiência renal e diálise. *Nefrologia*. 2009:88.
7. Brautbar N. Skeletal myopathy in uremia: abnormal energy metabolism. *Kidney Int Suppl*. 1983;16:S81-6.
8. Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Ledingham JG, Radda GK, Rajagopalan B. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(3):218-22.
9. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Faccini L, Coli U, Landini S, et al. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition. *Kidney Int Suppl*. 1983;16:S187-93.
10. Bohannon RW, Smith J, Barnhard R. Grip strength in end stage renal disease. *Percept Mot Skills*. 1994;79(3 Pt 2):1523-6.
11. Fahal IH, Ahmad R, Edwards RH. Muscle weakness in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1996;16 Suppl 1:S419-23.

12. Spindler A, Paz S, Berman A, Lucero E, Contino N, Peñalba A, et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(1):128-32.
13. McElroy A, Silver M, Morrow L, Heafner BK. Proximal and distal muscle weakness in patients receiving hemodialysis for chronic uremia. *Phys Ther*. 1970;50(10):1467-81.
14. Fahal IH, Bell GM, Bone JM, Edwards RH. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(1):119-27.
15. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int*. 2003;63(1):291-7.
16. Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med*. 2001;31(9):651-65.
17. Stasiak CE, Bazan KS, Kuss RS, Schuinski AF, Baroni G. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):325-31.
18. Milne JF, Golden JS, Fibus L. Sexual dysfunction in renal failure: a survey of chronic hemodialysis patients. *Int J Psychiatry Med*. 1977;8(4):335-45.
19. Alleyne S, Dillard P, McGregor C, Hosten A. Sexual function and mental distress status of patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Transplant Proc*. 1989;21(6):3895-8.
20. Reboredo MdM, Henrique DMN, Bastos MG, de Paula RB. Exercício físico em pacientes dialisados. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(6):427-30.
21. Cheema BS, Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol*. 2005;25(4):352-64.
22. Marco E, Ramírez-Sarmiento AL, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J, et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):892-901.

23. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytemir K, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med.* 2011;105(11):1671-81.
24. Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):762-71.
25. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(3):254-60.
26. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):80-6.
27. López-García A, Souto-Camba S, Aparicio-Blanco M, González-Doniz L, Saleta JL, Vereá-Hernando H. Effects of a muscular training program on Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients with moderate or severe exacerbation antecedents. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014.
28. Neves LF, Reis MH, Plentz RD, Matte DL, Coronel CC, Sbruzzi G. Expiratory and expiratory plus inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD: systematic review. *Respir Care.* 2014;59(9):1381-8.
29. Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, Mainguy V, Saey D, Dubé A, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest.* 2012;141(3):716-25.
30. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(2):79-91.
31. Vanderthommen M, Crielaard JM. [Muscle electric stimulation in sports medicine]. *Rev Med Liege.* 2001;56(5):391-5.
32. Dobsak P, Homolka P, Svojanovsky J, Reichertova A, Soucek M, Novakova M, et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif Organs.* 2012;36(1):71-8.

33. Karavidas A, Arapi SM, Pyrgakis V, Adamopoulos S. Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(6):563-79.
34. Sillen MJ, Speksnijder CM, Eterman RM, Janssen PP, Wagers SS, Wouters EF, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest.* 2009;136(1):44-61.
35. Sillen MJ, Janssen PP, Akkermans MA, Wouters EF, Spruit MA. The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study. *Respir Med.* 2008;102(5):786-9.
36. Sbruzzi G, Coronel CC, Nicolodi G, de Macedo ACP, Vaz MA, Geremia JM, et al. Reabilitação com estimulação elétrica funcional pós transplante cardíaco: uma nova abordagem *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul.* 2013(25):1-6.
37. Vaz MA, Baroni BM, Geremia JM, Lanferdini FJ, Mayer A, Arampatzis A, et al. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) reduces structural and functional losses of quadriceps muscle and improves health status in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2013;31(4):511-6.
38. Sillen MJ, Franssen FM, Gosker HR, Wouters EF, Spruit MA. Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(9):e69391.
39. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):592-7.
40. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 2013;166(4):760-7.
41. Karavidas A, Parissis J, Arapi S, Farmakis D, Korres D, Nikolaou M, et al. Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(7):709-13.

42. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2587-93.

43. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). [homepage da internet] Hemodialysis Dose and Adequacy 2014 [Atualizado em: 30/07/2014; Acesso em: 20/02/2014]. Disponível em: <http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/hemodialysisdose/>.

44. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(5):677-84.

45. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. *N Engl J Med*. 1981;304(6):309-13.

46. Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A. Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol*. 1985;23(5):222-8.

47. Reed RL, Pearlmutter L, Yochum K, Meredith KE, Mooradian AD. The relationship between muscle mass and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(6):555-61.

48. Schardong T, Lukrafka J, Garcia V. Avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2008;30(1):40-7.

49. Dipp T, da Silva A, Signori L, Strimban T, Nicolodi G, Sbruzzi G, et al. Força muscular respiratória e capacidade funcional na insuficiência renal terminal *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16(4):246-9.

50. Canziani, MEF. Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3):20-1.

51. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):853-906.

52. Jungers P, Nguyen Khoa T, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(4):898-902.
53. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):l80-93.
54. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*. 1997;28(3):557-63.
55. Adams GR, Vaziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(4):F753-61.
56. Muñoz S, Oto R, Barrio A, Fernández M. Evolución de la calidad de vida en pacientes en hemodiálisis: estudio prospectivo a un año. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2006;9:55-8.
57. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001;59(6):2259-66.
58. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, et al. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(1):232-8.
59. Najas CS, Pissulin FDM, Pacagnelli FL, Betônico GN, Almeida IC, Neder JA. Segurança e Eficácia do Treinamento Físico na Insuficiência Renal Crônica *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(5):384-8.
60. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;86(1):75-82.
61. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):828-33.

62. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):85-9.
63. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):690-701.
64. Segura-Ortí E. [Exercise in haemodialysis patients: a literature systematic review]. *Nefrologia.* 2010;30(2):236-46.
65. Goldberg AP, Hagberg J, Delmez JA, Carney RM, McKeivitt PM, Ehsani AA, et al. The metabolic and psychological effects of exercise training in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(7):1620-8.
66. Moinuddin I, Leehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(1):83-96.
67. Headley S, Germain M, Mailloux P, Mulhern J, Ashworth B, Burris J, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):355-64.
68. Cheema BS, Smith BC, Singh MA. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):912-6.
69. Moore GE, Painter PL, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Cardiovascular response to submaximal stationary cycling during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):631-7.
70. Coelho DM, Ribeiro JM, Soares DD. Exercícios físicos durante a hemodiálise: uma revisão sistemática. *J Bras Nefrol.* 2008;30(2):88-98.
71. 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.
72. Headley S, Germain M, Wood R, Joubert J, Milch C, Evans E, et al. Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):222-9.

73. Chen JL, Godfrey S, Ng TT, Moorthi R, Liangos O, Ruthazer R, et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1936-43.
74. de Lima MC, Cicotoste CeL, Cardoso KaS, Forgiarini LA, Monteiro MB, Dias AS. Effect of exercise performed during hemodialysis: strength versus aerobic. *Ren Fail*. 2013;35(5):697-704.
75. da Silva SF, Pereira AA, da Silva WAH, Simões R, Neto JdRB. Fisioterapia durante a hemodiálise de pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):170-76.
76. da Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, do Nascimento DM, Boschetti JR. Efeitos do treinamento muscular inspiratório nos pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):62-8.
77. Kouidi E. Exercise training in dialysis patients: why, when, and how? *Artif Organs*. 2002;26(12):1009-13.
78. Oliveira F, Maki T, Calonego C, Nascimento N, Rebelatto J. Estimulação elétrica neuromuscular e exercícios com movimentos na diagonal para ganho de força em bíceps e tríceps braquial. *Rev bras fisioter*. 2002;6(3):159-65.
79. Quittan M, Sochor A, Wiesinger GF, Kollmitzer J, Sturm B, Pacher R, et al. Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation. *Artif Organs*. 1999;23(5):432-5.
80. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, et al. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;30(3):206-14; quiz 15-6, 24.
81. Vanderthommen M, Duchateau J. Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system. *Exerc Sport Sci Rev*. 2007;35(4):180-5.
82. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):223-34.

83. Dreibati B, Lavet C, Pinti A, Poumarat G. Influence of electrical stimulation frequency on skeletal muscle force and fatigue. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53(4):266-71, 71-7.
84. Gregory CM, Bickel CS. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys Ther*. 2005;85(4):358-64.
85. Binder-Macleod SA, Halden EE, Jungles KA. Effects of stimulation intensity on the physiological responses of human motor units. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(4):556-65.
86. Bax L, Staes F, Verhagen A. Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med*. 2005;35(3):191-212.
87. Lake DA. Neuromuscular electrical stimulation. An overview and its application in the treatment of sports injuries. *Sports Med*. 1992;13(5):320-36.
88. Bowman BR, Baker LL. Effects of waveform parameters on comfort during transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *Ann Biomed Eng*. 1985;13(1):59-74.
89. Vanderthommen M, Duteil S, Wary C, Raynaud JS, Leroy-Willig A, Crielaard JM, et al. A comparison of voluntary and electrically induced contractions by interleaved ¹H- and ³¹P-NMRS in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;94(3):1012-24.
90. Roy RR, Meadows ID, Baldwin KM, Edgerton VR. Functional significance of compensatory overloaded rat fast muscle. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(2):473-8.
91. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care*. 2009;13(5):R161.
92. Hainaut K, Duchateau J. Neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise. *Sports Med*. 1992;14(2):100-13.
93. Gordon T, Mao J. Muscle atrophy and procedures for training after spinal cord injury. *Phys Ther*. 1994;74(1):50-60.

94. Jacobs PL, Nash MS. Modes, benefits, and risks of voluntary an delectrically induced exercise in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2001;24(1):10-8.
95. Hillegass EA, Dudley GA. Surface electrical stimulation of skeletal muscle after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1999;37(4):251-7.
96. Scremin AM, Kurta L, Gentili A, Wiseman B, Perell K, Kunkel C, et al. Increasing muscle mass in spinal cord injured persons with a functional electrical stimulation exercise program. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(12):1531-6.
97. Gibson JN, Morrison WL, Scrimgeour CM, Smith K, Stoward PJ, Rennie MJ. Effects of therapeutic percutaneous electrical stimulation of atrophic human quadriceps on muscle composition, protein synthesis and contractile properties. *Eur J Clin Invest.* 1989;19(2):206-12.
98. Lewek M, Stevens J, Snyder-Mackler L. The use of electrical stimulation to increase quadriceps femoris muscle force in an elderly patient following a total knee arthroplasty. *Phys Ther.* 2001;81(9):1565-71.
99. Vinge O, Edvardsen L, Jensen F, Jensen FG, Wernerman J, Kehlet H. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on postoperative muscle mass and protein synthesis. *Br J Surg.* 1996;83(3):360-3.
100. Arcidsson I, Arcidsson H, Eriksson E, Jansson E. Prevention of quadriceps wasting after immobilization: an evaluation of the effect of electrical stimulation. *Orthopedics.* 1986;9:1519-28.

3. ARTIGO

Effects of intradialytic functional electrical stimulation on strength and muscle architecture in patients with chronic kidney failure: randomized clinical trial

Authors: Jociane Schardong¹; Thiago Dipp¹; Camila Bassani Bozzetto¹; Marília Godoy da Silva¹; Gabriela Leivas Baldissera¹; Raíssa de Castro Ribeiro¹; Bruna Pan Valdemarca¹; Alexandre Severo do Pinho¹; Graciele Sbruzzi²; Rodrigo Della Mía Plentz¹

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

* Corresponding author

Rodrigo Della Mía Plentz, PhD

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

Sarmiento Leite Street, 245

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Zip code: 90050-170

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

E-mail: roplentz@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: This study aimed to evaluate the effects of functional electrical stimulation (FES) on muscle strength and architecture, functional capacity, endothelial function and quality of life in patients with chronic kidney failure (CKF) on hemodialysis (HD).

Methods: Twenty-one patients with CKF on HD were randomized into a control group (CG; n=10) and a functional electrical stimulation group (FESG; n=11) who received FES in the quadriceps muscle for 8 weeks, 3 times/week during HD sessions. The muscle strength of the lower limbs was evaluated by dynamometry and sit-and-stand test (SST); muscle architecture through ultrasonography; functional capacity by the six-minute walk test (6MWT); endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) technique of the brachial artery and the quality life for KDQOL-SFTM questionnaire.

Results: There was an increase in the strength of the lower limbs in FESG compared to the CG. The thickness of the right vastus lateralis (RVL) and the pennation angle of the left vastus lateralis (LVL) decreased in CG and when the two groups were compared there was significant reduction in pennation angles of RVL and LVL also in the CG. Muscle architecture was maintained in the FESG. There was no change in functional capacity and endothelial function in both groups. For quality of life, the stimulus domain of the dialysis team for FESG improved. In the CG there was a worsening of physical functioning over time and worsening of the sleep domain when compared to FESG.

Conclusions: The EEF has positive effects on strength and muscle architecture of the lower limbs and on some aspects of quality of life of patients with CKD on HD.

Keywords: Chronic kidney failure; Electrical stimulation; Hemodialysis; Randomized controlled trial.

SUMMARY OF MAIN POINTS OF THE PAPER

Functional electrical stimulation when applied to patients with chronic kidney failure on hemodialysis for eight weeks, three times a week, between the second and the third hour of dialysis and under the parameters frequency 80Hz, pulse width 400 μ s, 10s contraction, 50-20s relaxation, intensity above the level of the motor threshold according to the patient's tolerance and session time 20 to 34 minutes:

- Improves isometric muscle strength of the quadriceps muscle;
- Improves the proximal strength of the lower limbs;
- Has a preventive effect on quadriceps muscle atrophy;
- Improves some aspects of patients' quality of life.

INTRODUCTION

Chronic kidney failure (CKF) is a serious health condition and a global problem. It is characterized by a reduction in glomerular filtration rate, excess protein in the urine or both, and it has a high incidence and prevalence, which generates high costs to the health system (1). The treatment of CKF consists in renal replacement therapy, which can be done by hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation (1).

Hemodialysis (HD) may cause disorders affecting skeletal muscle (2). Myopathy, muscle atrophy or uremic neuropathy occur in these patients as a result of high serum levels of calcium, urea, acidosis and low levels of carnitine and/or secondary hyperparathyroidism (3, 4). However, although the factors related to chronic uremia commonly affect muscle function, some uremic muscle abnormalities are consistent with atrophy generated by disuse (5). Thus, muscle weakness and fatigue are common symptoms in HD patients and this limits their daily living and work-related activities (6).

In this sense, exercise should be encouraged in this population in order to mitigate or even reverse the deleterious consequences of the disease and improve the patients' quality of life (5). However, dialysis patients have a limited physical capacity (5) and this often means low motivation and low adherence to rehabilitation programs based on conventional exercise. Thus, functional electrical stimulation (FES) can be an alternative for this population, since it generates less hemodynamic risk compared to conventional training and consists in a safe method with a low risk of adverse events (7, 8).

Dobsak *et al.* (7) in a recent study showed that FES when applied intradiallytically promoted increased quadriceps muscle strength and distance covered in the six-minute walk test, improved some aspects of quality of life as well as the effectiveness of dialysis in patients with CKF. However, despite evidence that FES provides important physiological and functional adaptations in some clinical situations such as chronic heart failure (8, 9) and chronic obstructive pulmonary disease (10-12), few studies used this therapeutic modality in CKF patients who rated their implication in variables such as muscle architecture and endothelial function.

We hypothesized that FES improves strength and quadriceps muscle architecture, functional capacity, endothelial function and quality of life of patients with CKF on hemodialysis.

Therefore, this study aimed to evaluate the effect of FES on quadriceps muscle strength, muscle architecture, functional capacity, endothelial function and quality of life in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis and also to investigate if there is an association between quadriceps muscle strength and muscle thickness in these patients.

MATERIALS AND METHODS

This study consists of a randomized clinical trial conducted in patients with CKF on HD in the hemodialysis unit of Santa Clara Polyclinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre during the period from May 2014 to January 2015.

The project was approved by the Ethics Committees in Human Research of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) (reports number 436.347 and 467.789 respectively). It was registered in the records of protocols system ClinicalTrials.gov (NCT02336776 identifier) and it is in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, revised in 2000. The written informed consent form was obtained from all patients.

Initially there was an oral invitation to all patients and, if there was interest in participating in the research, we consulted their electronic medical records to determine the eligibility criteria for the study.

The inclusion criteria were: patients of both sexes, with CKF on HD for more than three months and urea reduction ratio (URR) \geq 65% (13). Patients who had cognitive impairment that prevented them from performing the evaluations and who were unable to understand and sign the written informed consent were excluded. Patients with recent effects of stroke (less than three months); osteoarticular or disabling musculoskeletal disorders; uncontrolled hypertension (systolic blood pressure $>$ 230 mmHg and diastolic blood pressure $>$ 120 mmHg); heart failure $>$ III according to the New York Heart Association or decompensated; uncontrolled diabetes (blood glucose $>$ 300 mg/dL); unstable angina; febrile state and/or infectious disease; recent acute myocardial infarction (less than two months); active smokers; patients with peripheral vascular disease in the lower limbs such as deep vein thrombosis or thromboangiitis obliterans as well as those with one of the following contraindications to the use of FES: epidermal lesions at the stimulation site,

intolerance to electric current or skin sensitivity changes were also excluded. Eligible patients were randomized into two groups: control group (CG) and functional electrical stimulation group (FESG). Randomization occurred through data generated by random.org online software. The sequence of numbers was generated by researchers “blind” to the study after the selection of patients for eligibility criteria and disclosed prior to the start of the intervention program.

Evaluations

Electronic records of the patients were consulted and an interview was performed before the evaluations to collect identification data, CKF risk factors, demographic data, HD time, underlying disease, routine laboratory tests and medications used by the patients. Assessments occurred at the hemodialysis unit of the Santa Clara Polyclinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre prior to and at the end of the follow up of both groups, they were performed by the same evaluators and always before the dialysis session.

Quadriceps muscle strength was considered the primary outcome. Secondary outcomes were muscle architecture, functional capacity, endothelial function and quality of life. The evaluations were performed by the following tests and measurements: lower limbs muscle strength was measured through dynamometry and the number of repetitions performed in the sit-and-stand test (SST); thickness of the quadriceps muscle and pennation angle of the vastus lateralis measurement by ultrasound to evaluate muscle architecture; distance covered in the six-minute walk test (6MWT) to assess functional capacity; measure of non-invasive arterial endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) technique by ultrasonography of the brachial artery for assessment of endothelial function and the Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form (KDQOL-SFTM) questionnaire applied to assess quality of life.

Muscle strength evaluation

The dynamometry was performed by a load cell (SDS 1000) used in the traction mode with a nominal capacity of 200 kg to 0.1 kg resolution calibrated and connected to a data acquisition system (Miotool, 400 USB model, Miotec, Porto Alegre/RS,

Brazil). The evaluation of the knee extensors isometric strength occurred with the patient in the sitting position on a stretcher in the hemodialysis unit. For this, a back support was adapted in order to reproduce and ensure the same angle of the hip (50°) and knee (60°) joints at which electrical stimulation training was performed. An acrylic goniometer (Pro-Fisiomed, Porto Alegre, RS, Brazil) with a one-degree resolution was used to position patients. The load cell was positioned orthogonally to the longitudinal axis of the tibia through a velcro anklet fixed two centimeters from the lateral malleolus and adjusted according to the length of the lower limb of each patient, thus allowing control of the flexion angle of the knee at 60° and the perpendicular alignment of the sensor with the limb to be evaluated (Figure 1). The patient was instructed to carry out and sustain the maximum isometric force generated by the quadriceps, receiving verbal encouragement through standardized phrases (14). Three measurements were performed with five seconds of maximal isometric contraction and a two-minute rest interval between them and the maximum isometric peak force generated was considered (15). The measurement was performed in both legs and alternately (14). Data were recorded by MiotecSuite 1.0 software and later analyzed by the Miograph program and expressed in kgf units.

The SST was performed in a 43 cm-high chair, where the patient started the test sitting with arms crossed in front of the chest and he was told to get up and return to the sitting position as many times as possible in a 30-second interval (16). The number of complete repetitions performed by the patient within the stipulated time period was recorded and timed by the evaluator.

Muscle architecture evaluation

Muscle architecture was assessed through the acquisition of ultrasound images of the medial and lateralis vastus and rectus femoris by a high-resolution ultrasound device (Vivid-i, GE, USA). The quadriceps muscle thickness (vastus lateralis, vastus medial and rectus femoris) and the vastus lateralis muscle pennation angle of both legs were specifically evaluated. The midpoint between the greater trochanter and the lateral condyle of the femur were used as a reference point to evaluate the vastus lateralis and rectus femoris, while measurements of the vastus medial were performed at 25-30% of this distance, according to the characteristics of the patients (17). To standardize the measurement sites the anatomical points were marked on plastic

sheets and the measurements were performed always by the same examiner (18). With the patient in the supine position after resting for 15 minutes and having been advised not to perform any vigorous physical activity in the 72 hours prior to the examination (18), a linear array ultrasonic probe (38 mm, 3-12 MHz) covered with water-soluble gel was placed at the site location to be examined without pressing the skin. Three images were obtained with the ultrasound transducer longitudinally positioned on the muscle fibers of each of the knee extensor muscles (17). To measure the muscles' thickness and pennation angle all images were subsequently analyzed using the ImageJ software (National Institute of Health, USA). The mean value of each muscle architecture variable obtained from the three recorded ultrasound images was considered for subsequent statistical analysis (17).

Functional capacity evaluation

The 6MWT was performed following the recommendations of the American Thoracic Society. Patients were instructed to walk as far as possible, for six minutes in a 30-meter level corridor, and the distance was recorded in meters. Every minute the patients were verbally encouraged through standardized phrases. Blood pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation and index of dyspnea and fatigue (using the modified Borg scale) measurements were recorded before and after the test (19).

Endothelial function evaluation

A high-resolution ultrasound device (Vivid-i, GE, USA) was used for non-invasive evaluation of arterial endothelial function. For this, longitudinal images of the brachial artery walls were performed with simultaneous electrocardiographic tracing and Doppler. First, images of the arterial diameter and basal blood flow were obtained. Then a blood pressure cuff was placed on the arm opposite the arm with the arteriovenous fistula, and it was inflated to 50 mmHg above systolic pressure for five minutes. After cuff deflation, the blood flow after reactive hyperemia was recorded immediately and new images were made of arterial diameter within a one minute time window in order to measure the flow-mediated dilatation process in the brachial artery. After a 10-minute rest, baseline images were repeated and a sublingual nitroglycerin spray dose (0.4mg) was administered to assess endothelium-independent vasodilator

responses. New images were made after four minutes of drug administration. The brachial artery diameter was subsequently measured usually at the end of diastole (the peak of the R wave of the electrocardiogram) (20) and using equipment software.

Quality of life evaluation

The Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form (KDQOL-SF™) questionnaire was self-administered and used to assess the quality of life of patients because it is a specific instrument for patients with chronic kidney disease (CKD). The KDQOL-SF™ includes The Medical Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire and 43 items about renal disease. The SF-36 consists of 36 items grouped into eight dimensions that assess physical functioning, limitations caused by physical health problems, limitations caused by emotional health problems, social functioning, mental health, pain, vitality and general health perceptions. CKD is evaluated in 11 dimensions: symptoms/problems, effects of kidney disease on daily life, overload of the kidney disease, working conditions, cognitive function, quality of social interactions, sexual function, sleep, social support, dialysis team stimulus and patient satisfaction. The score of each dimension was converted from zero to 100, with higher scores indicating higher levels of functioning or well-being (21).

Intervention

The interventions occurred in the hemodialysis unit of the Santa Clara Polyclinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre between the 2nd and the 3rd hour of the hemodialysis (7). The CG did not receive any intervention and it was only assessed and reassessed after eight weeks of follow-up. In FESG, the FES was applied through a calibrated electrical stimulator (Neurodyn II, model N53, IBRAMED, São Paulo/SP, Brazil) using rectangular symmetrical biphasic pulsed current. FES sessions occurred in the supine position, with lower limbs resting on a foam wedge and knees flexed at 60° (22). Also, a nylon velcro band was used to attach the ankles of the patient to the wedge and dialysis armchair, in order to perform the isometric exercise. Electric current was applied through two hypoallergenic, self-adhesive electrodes, size 7.5x13 cm (ValuTrove, CF7515 model, São Paulo/SP, Brazil). The proximal electrode was placed on the motor point of the quadriceps muscle and the

distal electrode was placed perpendicular to the longitudinal axis of the thigh and above the upper border of the patella in both lower limbs (Figure 2) (23).

The motor point of the quadriceps muscle was determined using a 3.2 cm diameter electrode (ValuTrode, model CF3200, São Paulo/SP, Brazil), rectangular symmetrical biphasic pulsed current and the same parameters adopted for intervention, however with enough intensity to cause tetanic contraction. Punctual stimulation was applied near the middle portion of the muscle belly of the quadriceps, and the motor point was determined as the point where the strongest contraction of the quadriceps as a whole was obtained. This was confirmed by visual inspection of the contraction of the muscle belly and by the confirmation of the patient that this point corresponded to the site where the stimulation was felt with greater intensity (23).

The FES was applied in both lower limbs simultaneously, at an 80Hz frequency, 400 μ s pulse width, 10s contraction time, rest time decreasing as the protocol advanced (starting with 50s and reducing by 10s every two weeks), three times a week, for eight weeks and increasing session time (starting at 20 minutes and increasing 2 minutes per week). The adopted intensity was the same in both lower limbs and varied in each session according to patient tolerance (24). The detailed protocol and the number of contractions per session are shown in chart 1. As a safety measure in FESG, the patients' vital signs were checked before and at the end of each session.

Statistical analysis

The sample size was calculated using the Lee online software and it was based on alpha error rates of 5% and 80% power. The reference used to calculate the difference in value between the means and standard deviations was the result of maximum isometric strength evaluated by dynamometry found by Dobsak *et al.* (7). According to the calculation developed, a sample of nine patients per group was needed.

The software used to analyze the data was SPSS version 22. Data normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Data are presented as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. Some variables with asymmetric distribution suffered natural logarithmic transformation before further analysis. The baseline characteristics of the patients were compared by the Student t test for

independent samples or Mann-Whitney test when the distributions were parametric or nonparametric, respectively. Categorical variables were compared by chi-square test. The comparison within and between groups was performed using Student's t test for paired samples and independent samples respectively. When the data proved to be asymmetric for the same comparisons, the Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used. For comparisons between groups the values of the difference between the pre and post intervention moments were used. Pearson's correlation was used for the association of variables. The significance level was 5% ($p < 0.05$). The analysis was performed with the intention of treating the patients included in the study.

RESULTS

Thirty-three patients with CKF on HD were evaluated by the eligibility criteria for possible admission to the study, 21 patients being included. Figure 3 shows the flowchart of patient selection and composition of the groups.

Table 1 presents the demographic, anthropometric, laboratory and clinical characteristics of patients, as well as the risk factors for CKF at baseline. The groups did not differ for any of these variables and they were similar to the outcomes muscle strength, functional capacity, muscle thickness, pennation angle and endothelial function at a pre-intervention time.

The quadriceps muscle strength assessed by dynamometry increased significantly 14.6% ($p=0.002$) and 16.3% ($p=0.017$) in the right and left lower limbs respectively in FESG and the CG obtained a non-significant increase of 3% in the right lower limb and a significant increase of 7.9% ($p=0.041$) in the left lower limb. Comparing the two groups post intervention, right lower limb muscle strength showed a four-fold greater increase in the FESG compared to the CG ($p=0.006$) (Table 2).

When the lower limbs muscle strength was assessed using the SST there was a significant increase of 20.5% after the intervention ($p=0.002$) in FESG and CG obtained a non-significant increase of 4%. When the analysis compared the two groups, FESG showed a five times higher increment than CG ($p=0.029$) (Table 2).

For muscle architecture there was a decrease in the thickness of right vastus lateralis (RVL) ($p=0.015$) and in the pennation angle of left vastus lateralis (LVL) ($p=0.046$) in CG after the follow up. When the two groups were compared, the

pennation angle decreased -15% in the RVL and -13% in the LVL in CG and, in group FESG showed a +19% increase in the RVL and +17% in the LVL with a significance of $p=0.039$ RVL; $p=0.042$ LVL, respectively (Table 2).

There was no change for both groups in the functional capacity and endothelial function after the eight-week intervention period with FES (Table 2).

The groups had similar values in all domains of the KDQOL-SFTM questionnaire at baseline, except for sleep and patient satisfaction dimensions where the CG had higher scores. The values of each KDQOL-SFTM domain for both groups before and after the intervention are presented in table 3. There was a significant decrease in the domain of physical functioning for CG ($p=0.039$) and for the social aspects in FESG ($p=0.026$). On the other hand, FESG showed a statistically significant increase in the dialysis team stimulus domain ($p=0.034$). Comparing the two groups the sleep domain was worse in the CG ($p=0.024$).

Regarding the association of variables muscle strength and thickness of the quadriceps of the right and left lower limbs, a significant, strong and positive correlation was found in pre and post intervention moments for both groups (figure 4A and 4B).

With regard to the safety of this therapeutic modality, no significant changes were observed in the vital signs of patients during intervention with FES in the intradialytic period, nor adverse effects or complications related to the electrical current after the stimulation session.

DISCUSSION

The main result of this study was the demonstration that FES promotes increased lower limbs muscle strength in patients with CKF on HD and it has a protective effect on muscle atrophy, since the FESG maintained the thickness of the right vastus lateralis muscle and the pennation angles of the right and left vastus lateralis muscles, while the CG presented a decrease in these variables. Some aspects of quality of life also were improved in FESG. However, no group showed alterations in functional capacity and endothelial function.

Our results showed a significant increase in muscle strength of the left lower limb assessed by dynamometry for both groups over time, however, the strength of the

right lower limb presented an increase within and between groups just for FESG. This trend was reinforced in the sit-and-stand test, where only the intervention group achieved gains in the number of repetitions before and after the protocol and compared to the CG. In this sense, it is suggested that FES has a positive and therapeutic additional effect on the strength of lower limbs of CKF patients on HD. However, although the small increase in the left lower limb strength is statistically significant in the CG, apparently it has no clinical relevance, and therefore, it is thought that it may be related to the learning effect of the movement.

Our findings corroborate those of Dobsak *et al.* (7), where, in a protocol carried out with 32 CKD patients on HD, three times a week, for 20 weeks and electrical stimulation session time fixed at 60 minutes, gains were achieved in the maximum strength of the legs. However, our study demonstrated that similar effects can be achieved in a shorter treatment time and shorter electrical stimulation session time (8 weeks; 20-34 minutes/session) using the progression of overload through reduction of the rest time and increase of stimulation time over the weeks.

Our study was the first to evaluate the effect of FES on the muscle architecture of CKF patients on HD and the results demonstrated that in the CG muscle thickness and pennation angle of the fibers of the vastus lateralis muscle were reduced compared to FESG, which suggests that FES has a protective effect on muscle atrophy that occurs as a process caused by chronic kidney disease. Several studies show a strong and positive correlation between muscle thickness and pennation angle variables (25-27) and some authors (28, 29) suggest that the increase in pennation angle appears to be related to muscle hypertrophy.

Our findings corroborate those of Gerovasili *et al.* (30), who, in a randomized clinical trial, found that critically ill patients who received FES daily, with a frequency of 45Hz, pulse width of 400 μ s and 55 minutes of total session time had less muscle atrophy of the quadriceps compared to the untreated group when muscle architecture was evaluated. This reinforces the idea that FES acts as a preventative measure in disuse atrophy.

However, Vaz *et al.* (24), in a study that aimed to evaluate the effect of a strength training program with FES on functional parameters and on the muscle architecture of the quadriceps in 20 patients with knee osteoarthritis, used stimulation parameters, weekly frequency and treatment time very similar to ours (80Hz, 400 μ s, 10s contraction time, 50-20s of rest time, 18-32 minutes session time, 3 times/week, 8

weeks) but unlike our study they found increased thickness of the lateralis vastus and fascicle length without changes to the pennation angle; however, quadriceps isometric strength increased, as observed in our study.

Gondin *et al.* (31) also evaluated muscle architecture after an electrical stimulation protocol with parameters and time of stimulation similar to ours but in healthy subjects, and found an increase in the pennation angle of the lateralis vastus and in the cross section area of the quadriceps. In this sense, it is believed that the deleterious nature of the CKF may have influenced the non increase of muscle trophism, since the patients in our study have greater involvement of the skeletal muscle system because chronic kidney disease has a systemic characteristic (15, 32).

No changes were found in the analysis of functional capacity for both groups in the distance walked in the 6MWT. Moreover, when Dobsak *et al.* (7) evaluated the effect of neuromuscular stimulation on this variable in patients with CKF on HD, they observed statistically significant differences, however, the period of treatment was longer than that used in our study (20 weeks of treatment vs 8 weeks). In this sense, perhaps, a longer period of intervention with FES is required to change this outcome.

Our study was also the first to evaluate the endothelial function of CKF patients on hemodialysis who underwent a program of intradialytic electrical stimulation and the results found did not present any differences between pre and post intervention for both groups, nor between groups for this outcome. Moreover, Karavidas *et al.* (33), in a randomized clinical trial that evaluated the effects of FES in 30 cardiac patients with preserved left ventricular ejection fraction (class II or III of the *New York Heart Association*), found significant results for the improvement of endothelial function since there was an increase in the percentage of flow-mediated dilatation (FMD) for the FES group compared to the placebo group. The absence of changes in endothelial function in our study may be explained, at least in part, with the guideline of Corretti *et al.* (20), where the authors state that it required a sample size of 20 to 30 patients in a crossover trial and 40 to 60 patients in a parallel-group study to obtain a significant improvement in FMD. In studies of this size a minimum statistically significant improvement of 1.5% to 2% in FMD can be detected with the proposed intervention.

In addition, we underline that the population of our study is more committed, since, besides chronic renal failure, it presented associated cardiovascular disease, due to the systemic nature of renal disease (32, 34, 35), which may have influenced the results. Other aspects which may have influenced this outcome are the intensity,

volume, and time of treatment, since, some studies (33, 36) show positive results of FES in endothelial function when it is performed for longer periods.

In the analysis of the domains of the KDQOL-SFTM quality of life questionnaire, it was found that both groups were different at baseline for the aspects of sleep and patient satisfaction, and therefore, the CG had a better condition than FESG initially. These differences, however, are attributed to chance, since our study is a randomized clinical trial.

The sleep domain score of FESG was increased although there was no statistically significant improvement, unlike the CG which became significantly worse regarding this aspect when compared to FESG. This suggests that FES possibly has a positive effect on the quality of sleep of CKF patients on HD. The FESG also improved significantly after the intervention of the dialysis team stimulus aspect and this may be related to a positive view of the health team in relation to FES, since the patients reported improvement in their physical condition and showed themselves motivated with the treatment, which resulted in good adherence and no loss during follow-up.

For the social aspects domain FESG worsened after the intervention. We can relate this finding and also the fact that we did not find statistically significant differences in other domains of the KDQOL-SFTM questionnaire to the low specificity of the method to recognize changes in the quality of life of patients in response to the use of FES. The social aspects also involve other issues that may not be directly related to the physical condition of the patient (where FES acts specifically), but with aspects related to living and environmental conditions as well as emotional aspects of the patient which may have a strong influence on this dimension.

In the physical functioning domain, the CG became significantly worse after follow-up. This result reinforces our previous findings regarding the absence of an increase in muscle strength, reduction in the thickness of the lateralis vastus and reduction in the pennation angles in the same group. Further, Dobsak *et al.* (7), previously mentioned, also evaluated the quality of life of kidney patients in their study and although they did not find significant changes in the physical components for the control group they observed a trend toward the worsening of these aspects.

Finally, our findings demonstrated that there is a positive association between muscle strength and the thickness of the quadriceps in this population, which corroborates previous findings of Chi-Fishman *et al.* (37) and Freilich *et al.* (38) described in the literature. Accordingly, it is believed that just as the increase in muscle

strength of the lower limbs occurs over the long term, changes may also occur in muscle architecture.

Among the limitations of the study is the reduced intervention time with FES, and also the sample which, compared to other studies, may have been insufficient to establish alterations in outcomes such as functional capacity and endothelial function.

In conclusion, FES has positive effects on strength and muscle architecture of the lower limbs and on some aspects of quality of life of patients with CKF on HD. However, further studies are needed with a longer follow-up, more patients and variables that assess other aspects besides the clinical condition, such as biochemical, laboratory and genetic variables in order to further elucidate the action mechanism of FES and the possible benefits in CKF patients on HD, since it is still a tool that is not much used in this population. Finally, the detailed protocol in our study can be applied safely and effectively in patients with chronic kidney failure and on hemodialysis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge FAPERGS-Brazil and CAPES-Brazil for financial support to research.

CONFLICTS OF INTERESTS STATEMENT

No potential conflict of interest. The results of this study have not been previously published in whole or in part, except in abstract form.

REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322.
2. Diesel W, Emms M, Knight BK, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(5):677-84.
3. Brautbar N. Skeletal myopathy in uremia: abnormal energy metabolism. *Kidney Int Suppl*. 1983;16:S81-6.

4. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, et al. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition. *Kidney Int Suppl.* 1983;16:S187-93.
5. Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther.* 1999;6(2):141-8.
6. Nakao T, Fujiwara S, Isoda K, Miyahara T. Impaired lactate production by skeletal muscle with anaerobic exercise in patients with chronic renal failure. A possible consequence of defective glycolysis in skeletal muscle. *Nephron.* 1982;31(2):111-5.
7. Dobsak P, Homolka P, Svojanovsky J, et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif Organs.* 2012;36(1):71-8.
8. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):80-6.
9. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(3):254-60.
10. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(2):79-91.
11. Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest.* 2012;141(3):716-25.
12. Sillen MJ, Speksnijder CM, Eterman RM, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest.* 2009;136(1):44-61.
13. Group HAW. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S2-90.
14. Neves CDC, Tossige-Gomes R, Avelar NCPd, 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.
15. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int.* 2003;63(1):291-7.
16. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113-9.
17. Baroni BM, Rodrigues R, Franke RA, Geremia JM, Rassier DE, Vaz MA. Time course of neuromuscular adaptations to knee extensor eccentric training. *Int J Sports Med.* 2013;34(10):904-11.
18. Cadore EL, Izquierdo M, Pinto SS, et al. Neuromuscular adaptations to concurrent training in the elderly: effects of intrasession exercise sequence. *Age (Dordr).* 2013;35(3):891-903.
19. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1287.
20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
21. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. [Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):375-81.

22. Hoy MG, Zajac FE, Gordon ME. A musculoskeletal model of the human lower extremity: the effect of muscle, tendon, and moment arm on the moment-angle relationship of musculotendon actuators at the hip, knee, and ankle. *J Biomech.* 1990;23(2):157-69.
23. Vaz MA, Aragão FA, Boschi É, Fortuna R, Melo MeO. Effects of Russian current and low-frequency pulsed current on discomfort level and current amplitude at 10% maximal knee extensor torque. *Physiother Theory Pract.* 2012;28(8):617-23.
24. Vaz MA, Baroni BM, Geremia JM, et al. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) reduces structural and functional losses of quadriceps muscle and improves health status in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2013;31(4):511-6.
25. Kawakami Y, Abe T, Kanehisa H, Fukunaga T. Human skeletal muscle size and architecture: variability and interdependence. *Am J Hum Biol.* 2006;18(6):845-8.
26. Blazeovich AJ, Gill ND, Zhou S. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat.* 2006;209(3):289-310.
27. Ema R, Wakahara T, Mogi Y, et al. In vivo measurement of human rectus femoris architecture by ultrasonography: validity and applicability. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33(4):267-73.
28. Blazeovich AJ, Cannavan D, Coleman DR, Horne S. Influence of concentric and eccentric resistance training on architectural adaptation in human quadriceps muscles. *J Appl Physiol.* 2007;103(5):1565-75.
29. Ema R, Wakahara T, Miyamoto N, Kanehisa H, Kawakami Y. Inhomogeneous architectural changes of the quadriceps femoris induced by resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(11):2691-703.
30. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care.* 2009;13(5):R161.
31. Gondin J, Guette M, Ballay Y, Martin A. Electromyostimulation training effects on neural drive and muscle architecture. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(8):1291-9.
32. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2210-6.
33. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 2013;166(4):760-7.
34. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12 Suppl):S16-23.
35. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995;47(3):884-90.
36. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):592-7.
37. Chi-Fishman G, Hicks JE, Cintas HM, Sonies BC, Gerber LH. Ultrasound imaging distinguishes between normal and weak muscle. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(6):980-6.
38. Freilich RJ, Kirsner RL, Byrne E. Isometric strength and thickness relationships in human quadriceps muscle. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(5):415-22.

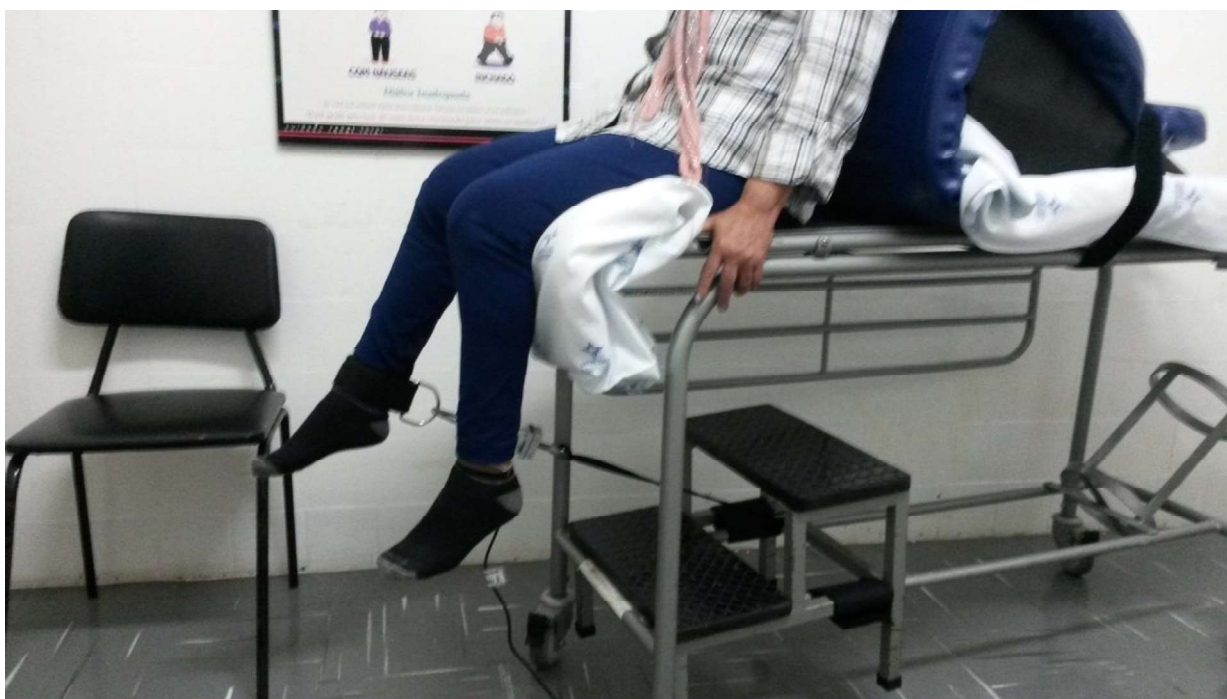
TABLES, SUBTITLES TO FIGURES AND FIGURES

FIGURE 1. Quadriceps maximum isometric strength evaluation by load cell.



FIGURE 2. Intradialytic functional electrical stimulation in lower limbs.

Chart 1. Muscle strength training program with functional electrical stimulation

Week	Total Time (minutes)	Contraction-Rest (seconds)	Number of Contractions
1	20	10-50	20
2	22	10-50	22
3	24	10-40	29
4	26	10-40	31
5	28	10-30	42
6	30	10-30	45
7	32	10-20	64
8	34	10-20	68

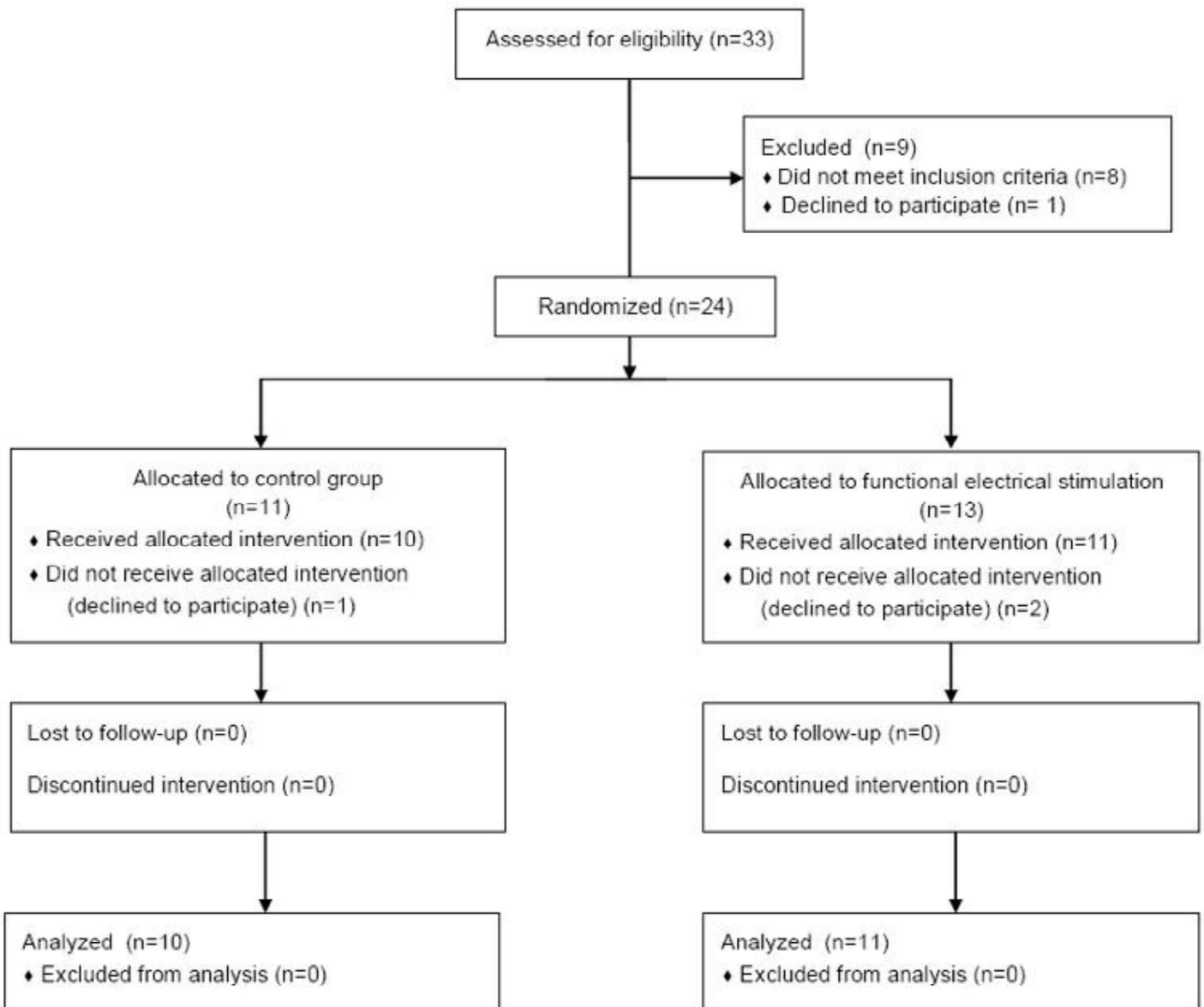


FIGURE 3. Flowchart of patients' admission and composition of groups.

Table 1 - Characteristics of patients in the study admission

	Control group (n=10)	Functional electrical stimulation group (n=11)	p value
Sex (F/M)	2/8 ^c	2/9 ^c	1.000
Age (years)	64.50 (57.50-67.75) ^b	59.00 (45.00-72.00) ^b	0.832
Height (cm)	171.50 (159.50-173.00) ^b	172.00 (166.00-176.00) ^b	0.357
Dry weight (kg)	71.78 ± 11.49 ^a	77.45 ± 8.54 ^a	0.212
Wet weight (kg)	73.98 ± 11.82 ^a	79.74 ± 9.00 ^a	0.222
BMI (kg/m ²)	31.18 ± 8.90 ^a	35.44 ± 7.83 ^a	0.258
HD time (months)	56.18 ± 61.60 ^a	47.10 ± 44.61 ^a	0.926
URR (%)	70.55 ± 23.22 ^a	80.96 ± 42.54 ^a	0.501
Primary Disease			
- Hypertension	2 ^c	4 ^c	0.635
- Diabetes Mellitus	2 ^c	1 ^c	0.586
- Glomerulonephritis	2 ^c	1 ^c	0.586
- Autoimmune	1 ^c	3 ^c	0.586
- Cancer	1 ^c	1 ^c	1.000
- Polycystic kidney disease	0 ^c	0 ^c	-----
- Unknown	2 ^c	1 ^c	0.586
Risk Factors			
- Smoking	0 ^c	0 ^c	-----
- Ex-smoker	4 ^c	7 ^c	0.395
- Hypertension	10 ^c	11 ^c	-----
- Sedentary lifestyle	8 ^c	11 ^c	0.214
- Diabetes Mellitus	2 ^c	2 ^c	1.000
- Heart disease	7 ^c	7 ^c	1.000
- FH heart disease	5 ^c	5 ^c	1.000
- Peripheral vascular disease	5 ^c	4 ^c	0.670
Serum biochemistry			
- Pre dialysis urea (mg/dL)	170.8 ± 23.26 ^a	181.27 ± 42.51 ^a	0.499
- Post dialysis urea (mg/dL)	44.10 ± 15.29 ^a	56.27 ± 11.98 ^a	0.055
- Creatinine (mg/dL)	8.00 ± 4.07 ^a	10.55 ± 3.35 ^a	0.192
- Calcium (mg/dL)	4.70 (4.40-5.00) ^b	4.80 (4.50-5.30) ^b	0.358
- Phosphorus (mg/dL)	5.15 (4.66-9.33) ^b	6.70 (4.80-8.70) ^b	0.805
- Potassium (mg/dL)	5.45 (5.02-5.90) ^b	5.30 (5.0-6.20) ^b	0.805
- Hemoglobin (mg/dL)	11.10 (10.73-11.95) ^b	11.30 (10.40-13.00) ^b	0.698

Legend: F: female; M: male; BMI: body mass index; HD: hemodialysis; URR: urea reduction ratio; FH heart disease: family history of heart disease. Data are expressed as mean ± standard deviation, median and interquartile range and frequency. Significance level p <0.05.

Table 2 – Values for the physical performance, muscle architecture and endothelial function before and after the intervention with functional electrical stimulation

	Control group (n=10)		Functional electrical stimulation group (n=11)	
	Pre	Post	Pre	Post
Muscle strength				
Right lower limb (kgF)	34.75 ± 16.03	35.84 ± 16.89	37.76 ± 13.26	43.28 ± 16.94 ^b
Left lower limb (kgF)	33.07 ± 13.54	35.69 ± 15.59 ^a	34.80 ± 14.09	40.49 ± 18.53 ^a
SST (repetitions)	12.00 ± 3.27	12.50 ± 4.72	13.36 ± 7.03	16.10 ± 6.51 ^b
Muscle architecture				
Thickness (cm)				
- LVL	1.35 ± 0.44	1.28 ± 0.35	1.51 ± 0.42	1.59 ± 0.48
- LRF	0.97 ± 0.33	0.98 ± 0.35	1.09 ± 0.43	1.09 ± 0.41
- LVM	1.07 ± 0.30	1.07 ± 0.39	1.22 ± 0.50	1.29 ± 0.59
- Σ [LVL+LRF+LVM]	3.39 ± 1.02	3.32 ± 1.05	3.81 ± 1.29	3.98 ± 1.38
- RVL	1.56 ± 0.37	1.40 ± 0.41 ^a	1.67 ± 0.36	1.68 ± 0.32
- RRF	1.13 ± 0.34	1.12 ± 0.34	1.22 ± 0.37	1.17 ± 0.40
- RVM	1.06 ± 0.33	1.00 ± 0.36	1.25 ± 0.54	1.19 ± 0.56
- Σ [RVL+RRF+RVM]	3.65 ± 0.93	3.42 ± 1.03	4.15 ± 1.18	4.04 ± 1.15
Pennation angle (°)				
- LVL	13.39 (13.03-15.91)	11.62 (9.00-14.20) ^b	13.22 (10.59-20.28)	15.52 (12.86-20.02)
- RVL	14.08 (12.77-19.69)	11.93 (10.70-15.11) ^c	11.41 (9.62-18.04)	13.57 (11.81-15.96)
Functional capacity				
6MWT (m)	452.80 ± 57.62	461.50 ± 92.77	495.82 ± 108.25	517.30 ± 124.49
Endothelial function				
Basal-D (mm)	4.29 ± 0.95	4.30 ± 0.95	4.34 ± 0.85	4.22 ± 0.80
HR-D (mm)	4.53 ± 0.93	4.55 ± 0.85	4.58 ± 0.78	4.50 ± 0.84
FMD (%)	6.70 ± 2.74	7.21 ± 2.05	6.55 ± 3.34	7.19 ± 3.11
Δ flow (%)	77.08 (66.29-81.61)	76.91 (66.53-84.18)	79.18(76.01-90.21)	78.41 (75.64-28.63)
DNTG (%)	10.47 ± 5.05	12.41 ± 0.21	12.92 ± 5.09	12.65 ± 2.95

Legend: SST: sit-and-stand test; LVL: left vastus lateralis; LRF: left rectus femoris; LVM: left vastus medial; Σ [LVL+LRF+LVM]: sum of the thickness of the left vastus lateralis, rectus femoris and vastus medial; RVL: right vastus lateralis; RRF: right rectus femoris; RVM: right vastus medial; Σ [RVL+RRF+RVM]: sum of the thickness of the right vastus lateralis, rectus femoris and vastus medial; 6MWT: six-minute walk test; Basal-D: basal diameter; HR-D: reactive hyperemia diameter; FMD: flow-mediated dilatation; Δ flow: variation of flow; DNTG: dilatation after nitroglycerin. Data are expressed as mean ± standard deviation and median and interquartile range. a: intra group difference; b: intra and between group difference; c: difference between groups; Significance level p<0.05.

Table 3 - Values of quality of life measured by *Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form (KDQOL-SF™)* questionnaire

	Control group (n=10)		Functional electrical stimulation group (n=11)	
	Pre	Post	Pre	Post
PF	90.00 (57.50-100)	73.75 (47.50-100) ^a	60.00 (50.00-100)	90.00 (40.00-100)
LPH	25.00 (0.00-81.25)	37.50 (0.00-100)	25.00 (0.00-100)	75.00 (0.00-100)
EH	50.00 (24.98-66.70)	50.00 (0.00-100)	66.70 (0.00-100)	66.70 (33.30-100)
AS	75.00 (59.38-100)	81.25 (50.00-87.50)	87.50 (62.50-100)	62.50 (37.50-100) ^a
MH	94.00 (77.00-100)	88.00 (67.75-96.00)	84.00 (70.00-92.00)	84.00 (52.00-92.00)
Pain	77.50 (50.00-80.63)	85.00 (52.50-100)	67.50 (55.00-90.00)	57.50 (32.50-90.00)
Vitality	67.50 (48.75-70.00)	62.50 (42.50-72.50)	60.00 (50.00-65.00)	65.00 (50.00-75.00)
GH	54.50 ± 33.37	58.50 ± 28.48	48.64 ± 19.63	48.64 ± 27.85
SP	81.25(68.28-92.73)	77.10 (69.25-85.93)	79.40 (69.25-91.70)	77.70 (66.13-90.13)
ERD	65.77 ± 23.94	61.57 ± 23.99	56.27 ± 21.44	60.53 ± 24.22
Overload	50.65 ± 30.10	53.14 ± 27.37	51.72 ± 29.20	50.02 ± 32.59
WC	0.00 (0.00-12.50)	0.00 (0.00-12.50)	0.00 (0.00-50.00)	0.00 (0.00-0.00)
CF	93.30 (71.65-100)	93.30 (53.30-100)	90.00 (71.68-93.30)	80.00 (73.30-100)
QSI	80.00 (58.33-100)	80.00 (71.65-100)	83.35 (73.30-94.98)	80.00 (66.70-94.98)
SF	93.75 (59.38-100)	87.50 (28.10-100)	87.50 (75.00-100)	100 (87.50-100)
Sleep	76.67 ± 21.37 ^c	64.17 ± 13.63 ^c	55.45 ± 20.85	60.68 ± 16.55
SS	75.00 (41.68-100)	83.30 (62.53-100)	83.30 (83.30-100)	83.30 (33.30-100)
DTS	75.00 (50.00-100)	100 (56.25-100)	75.00 (50.00-100)	100 (75.00-100) ^a
OS	83.30 (66.70-87.48) ^c	75.00 (66.70-87.48)	66.70 (50.00-66.70)	66.70 (66.70-83.30)

Legend: PF: physical functioning; LSF: limitations caused by physical health; EH: emotional health; SA: social aspects; MH: mental health; GH: general health; SP: symptoms and problems; ERD: effects of renal disease on daily life; WC: working condition; CF: cognitive function; QSI: quality of social interactions; SF: sexual function; SS: social support; DTS: dialysis team stimulus; PS: patient satisfaction. Data are expressed as mean ± standard deviation and median and interquartile range. a: intra group difference; c: difference between groups; Significance level p<0.05.

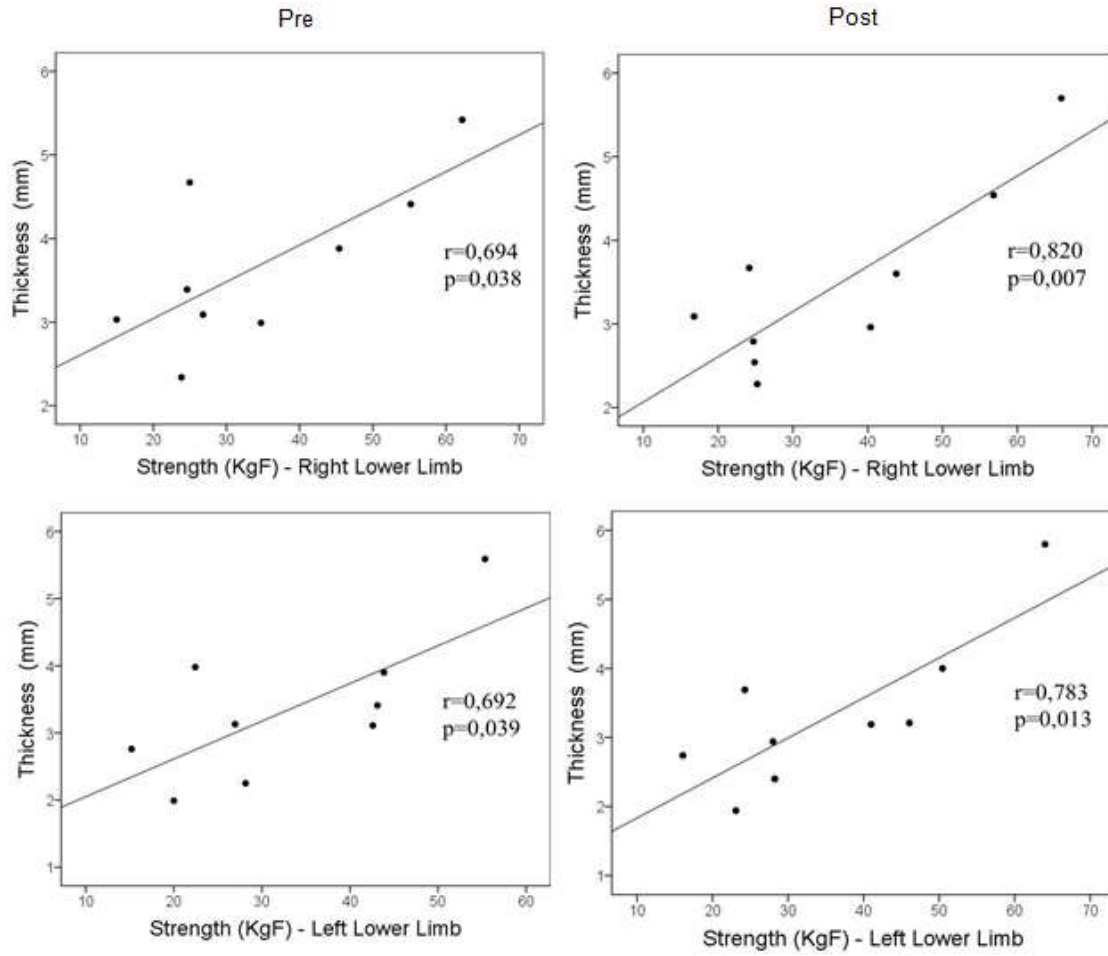


FIGURE 4A. Pearson correlation for quadriceps muscle thickness and strength of the right and left legs respectively pre and post intervention for control group. Significance level $p < 0.05$.

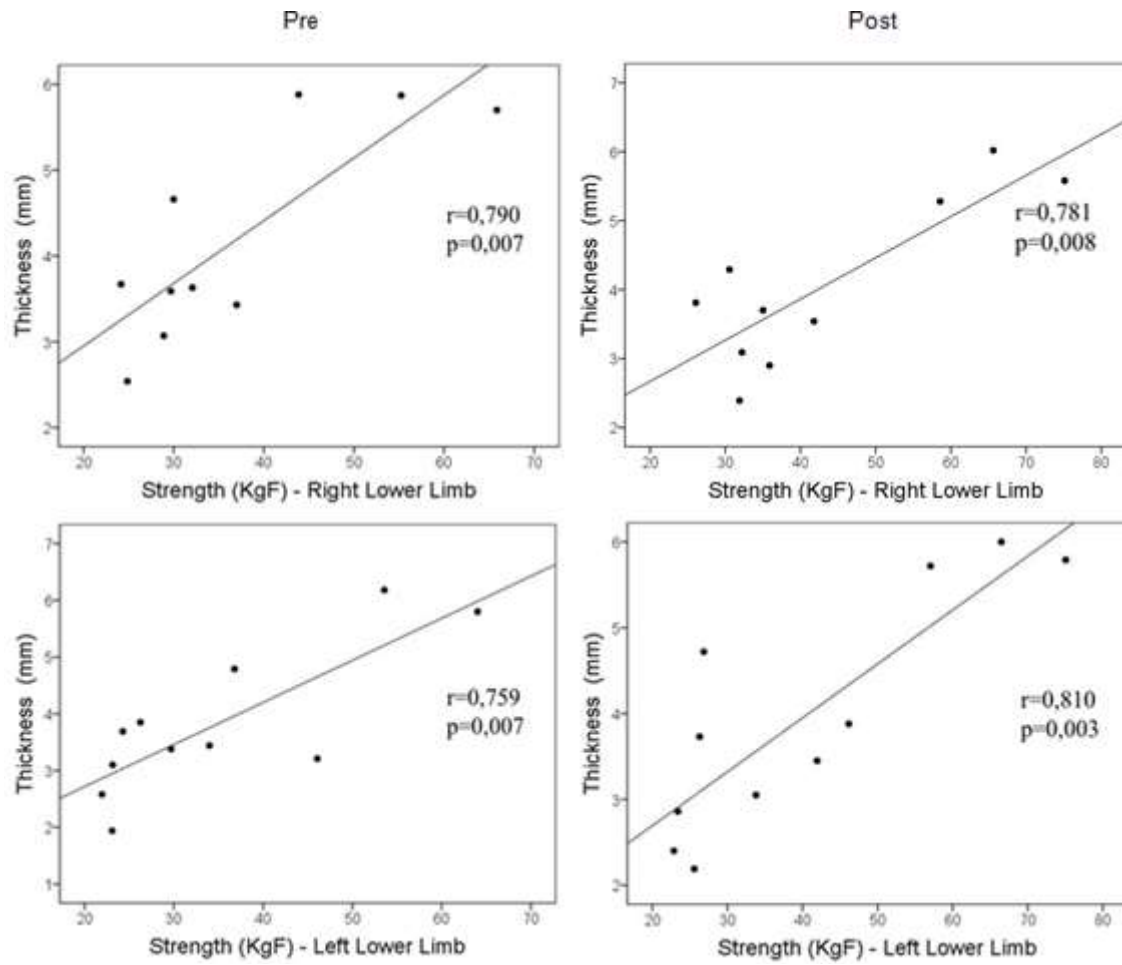


FIGURE 4B. Pearson correlation for quadriceps muscle thickness and strength of the right and left legs respectively pre and post intervention for functional electrical stimulation group. Significance level $p < 0.05$.

4. CONCLUSÃO GERAL

Os objetivos deste estudo foram atingidos, uma vez que, os achados sugerem que estimulação elétrica funcional possui efeitos positivos sobre a força e a arquitetura muscular de membros inferiores e sobre alguns aspectos da qualidade de vida de pacientes com IRC em HD. Além disso, verificou-se associação das variáveis força e espessura muscular.

Este foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos do treinamento com EEF durante a hemodiálise sobre a arquitetura muscular e sobre a função endotelial de pacientes com IRC. Esperava-se um efeito adicional sobre a massa muscular do quadríceps, entretanto, observou-se apenas um efeito protetor sobre essa musculatura, uma vez que o grupo tratado teve a espessura muscular e o ângulo de penação do músculo vasto lateral preservados durante o protocolo e o grupo controle apresentou redução destas variáveis ao final do seguimento. Além disso, acreditava-se que a função endotelial teria um incremento. A ausência de hipertrofia muscular assim como de alterações na função endotelial provavelmente está relacionada ao caráter deletério e sistêmico da insuficiência renal crônica, ao número amostral reduzido do estudo e ao menor volume e tempo de tratamento quando levado em consideração outros estudos.

Ainda, foi possível demonstrar que a EEF pode ser realizada durante a hemodiálise com facilidade, baixo custo, boa adesão e de forma segura, uma vez que não tivemos perdas, intercorrências, nem efeitos adversos durante o período do tratamento.

Mais estudos são necessários com maior número de pacientes, maior poder estatístico e maior tempo de seguimento, a fim de reforçar nossos achados, elucidar os mecanismos de ação da EEF sobre a arquitetura muscular de pacientes com IRC em HD e avaliar outros desfechos de interesse.

ANEXO A – Comprovante de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO FUNCIONAL SOBRE A ARQUITETURA MUSCULAR DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL EM HEMODIÁLISE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Rodrigo Della Méa Plentz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18440613.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 436.347

Data da Relatoria: 07/10/2013

Apresentação do Projeto:

Vide - Número do Parecer: 398.770

Objetivo da Pesquisa:

Vide - Número do Parecer: 398.770

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide - Número do Parecer: 398.770

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores apresentaram declaração de ciência de chefia médica assinada pelo médico responsável pelo ambulatório de hemodiálise ISCMPA e corrigiram na plataforma brasil que haverá o uso de dados de prontuário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide - Número do Parecer: 398.770

Recomendações:

Não há

Endereço: R. Profª Annes Dias, 265 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: 436.347

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram feitas as modificações solicitadas por este CEP em Parecer de número 398.770

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação 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.

PORTO ALEGRE, 25 de Outubro de 2013

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 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

ANEXO B - Comprovante de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO FUNCIONAL SOBRE A ARQUITETURA MUSCULAR DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL EM HEMODIÁLISE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Rodrigo Della Méa Plentz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18440613.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 467.789

Data da Relatoria: 21/11/2013

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica constitui hoje um importante problema médico e de saúde pública. Dados do Relatório do Censo Brasileiro da Sociedade de Nefrologia de 2008 estimaram em 87.044 o número de pacientes em diálise no Brasil. A doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins e em sua fase mais avançada é chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica - IRT (ROMÃO,

2004). Para sobreviver, essas pessoas precisam de terapia renal substituta, transplante renal, diálise peritoneal ou hemodiálise (HD) (JOHANSEN et al, 2003). Apesar de a HD substituir algumas das funções renais perdidas, os pacientes sofrem de algumas alterações caracterizadas pela "síndrome urêmica", tipicamente manifestadas por: neuropatias motoras e/ou autonômicas, miopatias cardíaca ou músculo-esquelética, mudanças vasculares

periféricas, anemia, disfunção no metabolismo ósseo, comprometimento imunológico e algumas queixas (náusea, vômitos, insônia, fadiga, depressão e ansiedade) (CORR, 2002). Mudança no estilo de vida como a adoção da prática de exercício físico, deve ser encorajada como intervenção não medicamentosa. O exercício físico tem grande papel na síndrome urêmica por atenuar ou até

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 467.789

reverter quadros disfuncionais característicos ou associados dessa condição clínica (JOHANSEN et al, 2003; CORR, 2002). A capacidade do sujeito em hemodiálise de se exercitar é baixa, aproximadamente 50% menor, se comparada a sujeitos saudáveis de mesma idade. Com isso, muitos programas de exercício físico estão

sendo instituídos, dentro de uma perspectiva nova, durante as sessões de hemodiálise, ou seja, intradiálise (JOHANSEN et al, 2003; CORR, 2002). Uma nova modalidade de intervenção que vem sendo utilizada como ferramenta terapêutica em indivíduos saudáveis e com patologias, principalmente em situações em que os sujeitos apresentam alguma limitação à realização do exercício voluntário é a eletroestimulação funcional (EEF) que já demonstrou efeitos na força e resistência muscular em indivíduos saudáveis e patológicos, porém seus mecanismos ainda não estão totalmente elucidados (BAJD et al, 1989). A redução da massa e da força muscular generalizada, comumente observada em pacientes com insuficiência renal crônica pode afetar os músculos periféricos. Desta forma, e levando em consideração também os estudos em outras populações como pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que já mostraram os efeitos positivos do treinamento com EEF na promoção de incremento da força muscular acredita-se que esta terapia pode ser uma estratégia para melhorar também a qualidade de vida dos doentes renais. Assim, nos questionamos quais os efeitos da eletroestimulação funcional sobre a arquitetura muscular de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar o efeito da eletroestimulação funcional (EEF) sobre a arquitetura muscular de pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise

Objetivo Secundário:

Verificar os efeitos da EEF sobre a capacidade funcional Verificar os efeitos da EEF sobre a qualidade de vida Verificar os efeitos da EEF sobre

força e resistência muscular periférica Verificar os efeitos da EEF sobre a força muscular ventilatória

Verificar os efeitos da EEF sobre a função

endotelial

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As avaliações que serão realizadas apresentam um risco mínimo levando em consideração que todas são funcionais. A EEF pode levar a efeitos semelhantes aos do exercício físico como

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcsa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 407.788

taquicardia, sudorese, cansaço, dor muscular, ou algum desconforto relacionado à utilização da corrente elétrica.

Benefícios:

Entre os potenciais benefícios da intervenção poderá ocorrer incremento da massa muscular de membros inferiores, melhora da capacidade funcional e qualidade de vida, aumento na força muscular periférica e respiratória e melhora da função endotelial após o período de treinamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequadamente apresentada e planejada.

Projeto previamente analisado e aprovado pelo CEP da ISCMPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto previamente analisado e aprovado pelo CEP da ISCMPA. Documentação exigida pelo CEP UFCSPA como instituição co-participante do projeto está adequadamente apresentada.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data de início do projeto 03/2013.

Data de término do projeto 12/2014.

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 467.789

PORTO ALEGRE, 26 de Novembro de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

ANEXO C – Normas de formatação do periódico Nephrology, Dialysis and Transplantation (NDT)

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

[AIMS AND SCOPE](#)

[AUTHORS: ROLES AND RESPONSIBILITIES](#)

[TABLES](#)

[FIGURE PREPARATION](#)

[ABBREVIATIONS](#)

[TRADE NAMES](#)

[REFERENCES](#)

[SUPPLEMENTARY MATERIAL](#)

[COLOUR ILLUSTRATIONS](#)

[COPYRIGHT](#)

[TRANSPARENCY DECLARATION](#)

[CROSSCHECK](#)

[PREPARATION OF MANUSCRIPTS TO BE PUBLISHED IN NDT](#)

[OPEN ACCESS OPTION FOR AUTHORS](#)

[PAGE CHARGES](#)

[OFFPRINTS](#)

[AUTHOR SELF-ARCHIVING/PUBLIC ACCESS POLICY](#)

[EDITORIAL ENQUIRIES:](#)

[PRODUCTION ENQUIRIES](#)

Note to authors:

ALL ARTICLES MUST BE SUBMITTED ONLINE. Once you have prepared your manuscript according to the Instructions below, Please pay particular attention to the sections on Conflict of Interest Declaration and Figure Preparation.

Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndt> to submit to NDT. Instructions on submitting your manuscript online can be [viewed here](#).

1. AIMS AND SCOPE

NDT – Basic and Clinical Science is an official publication of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *NDT* publishes Editorials, Reviews and original research. Rapid communications, exceptional cases and online E-letters to the Editor commenting on papers previously published in the journal are also considered.

Only single patient and small case-series providing novel insights – ranging from cellular or molecular levels to the clinical level – or papers describing novel clinical observations will be accepted for publication in *NDT*.

NDT may accept high-quality, peer-reviewed supplements. Please contact supplements@oup.com in the first instance for further information. Abstracts from the annual ERA-EDTA congress are published as a supplement to *NDT* each year.

NDT only accepts online submissions. Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndt>. You will also find more complete submission instructions at this site.

2. AUTHORS: ROLES AND RESPONSIBILITIES

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. This participation must include:

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.
2. Drafting the article or revising it.
3. Providing intellectual content of critical importance to the work described.
4. Final approval of the version to be published. (See *Br Med J* 1985; 291: 722-723.)

Manuscripts should bear the full name and address, with telephone, fax, and email of the author to whom the proofs and correspondence should be sent (corresponding author). For all authors, first name and surname should be written in full.

In a covering letter, the individual contribution of each co-author must be detailed. This letter must contain the statement: 'the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form'. Should your manuscript be accepted for publication, you will be required to give signed consent for publication (see copyright section).

On acceptance, the corresponding author will be advised of the approximate date of receipt of proofs. Proofs must be returned by the author within 48 hours of receipt.

To accelerate publication, only one set of PDF proofs is sent to the corresponding author by email. This shows the layout of the paper as it will appear in the Journal. It is, therefore, essential that manuscripts are submitted in their final form, ready for the printer. Proof-reading must be limited to the correction of typographical errors. Any other changes involve time-consuming and expensive work and may not be permitted at this stage. If additions are necessary, these may be made at the end of the paper in a Note in Proof. Major changes may be subject to editorial approval.

Authors are referred to the statement on uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals prepared by an international committee of medical journal editors. (Br Med J 1982; 284: 1766-1770, Ann Intern Med 1982; 96: 766-771.)

Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

In particular, NDT recommends compliance with the [DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament](#) for authors submitting from the European area, and compliance with the [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) for non-European authors.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study.

Language Editing

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about such services please click [here](#). There are other specialist language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

3. TABLES

All tables must be numbered consecutively and each must have a brief heading describing its contents. Any footnotes to tables should be indicated by superscript characters. Tables must be referred to in the main text in running order. All tables must be simple and not duplicate information given in the text.

4. FIGURE PREPARATION

Please be aware that the requirements for online submission and for reproduction in the journal are different: (i) for online submission and peer review, please upload your figures either embedded in the word processing file or separately as low-resolution images (.jpg, .tif, .gif or .eps); (ii) for reproduction in the journal, you will be required after acceptance to supply high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork) or high-quality printouts on glossy paper. We advise that you create your high-resolution images first as these can be easily converted into low-resolution images for online submission.

We would encourage authors to generate line figures in colour using the following colour palette:

Blue (CMYK definition - 96/60/2/1 / RGB definition - 0/101/172)
 Orange (CMYK definition - 0/71/88/0 / RGB definition - 243/110/53)
 Pink (CMYK definition - 0/100/50/0 / RGB definition - 237/20/90)
 Yellow (CMYK definition - 1/29/94/0 / RGB definition - 249/185/40)
 Green (CMYK definition - 77/10/96/2 / RGB definition - 59/162/75)
 Magenta (CMYK definition - 65/98/28/25 / RGB definition - 97/33/94)

In order to have consistency throughout the journal, the publishers reserve the right to re-draw figures,

where necessary, with the appropriate colours from the palette. Authors will have an opportunity to correct inappropriate changes at the proof correction stage.

For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da/index.jsp>. Figures will not be relettered by the publisher. The journal reserves the right to reduce the size of illustrative material. Any photomicrographs, electron micrographs or radiographs must be of high quality. Wherever possible, photographs should fit within the print area of 169 x 235 mm (full page) or within the column width of 82 mm. Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar. Patients shown in photographs should have their identity concealed or should have given their written consent to publication. Normally no more than six illustrations will be accepted for publication in the print issue without charge.

Image acquisition and analysis

If primary experimental data are presented in the form of a computer-generated image any editing must be described in detail. A linear (rather than sigmoidal) relationship between signal and image intensity is assumed. Unless stated otherwise, it will be assumed that all images are unedited.

Inappropriate manipulation of images to highlight desired results is not allowed. Please adhere to the following guidelines to accurately present data:

- No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced.
- The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures (ie, the creation of a "composite image") must be made absolutely explicit by the arrangement of the figure (ie, using dividing lines) and explained in the figure legend.
- Adjustments of brightness, contrast, or colour balance are acceptable if they are applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including the background.
- Non-linear adjustments (eg, changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.
- Alteration of brightness or contrast that results in the disappearance of any features in a gel (either bands or cosmetic blemishes) or similar alterations in other experimental images is strictly forbidden.

Authors should retain unprocessed images and metadata files, as the Journal may request them during manuscript evaluation, and/or after publication should there be a query relating to a specific figure. Files that have been adjusted in any way should be saved separately from the originals, in a non-compressed format. Compressed formats, such as JPG, should only be used for presentation of final figures, when requested, to keep file sizes small for electronic transmission. The Journal reserves the right to use image analysis software on any submitted image.

5. ABBREVIATIONS

Authors should not use abbreviations in headings and figure legends should be comprehensive without extensive repetition of the Subjects and Methods section. Authors are advised to refrain from excessive use of uncommon abbreviations, particularly to describe groups of patients or experimental animals.

6. TRADE NAMES

Non-proprietary (generic) names of products should be used. If a brand name for a drug is used, the British or International non-proprietary (approved) name should be given. The source of any new or experimental preparation should also be given.

7. REFERENCES

The references should be numbered in the order in which they appear in the text. References to published abstracts should be mentioned in the text but not in the reference list.

At the end of the article the full list of references should give the name and initials of all authors unless there are more than six, when only the first three should be given followed by et al. The authors' names should be followed by the title of the article, the title of the Journal abbreviated according to the style of Index Medicus, the year of publication, the volume number and the first and last page numbers. References to **BOOKS** should give the title of the book, which should be followed by the place of publication, the publisher, the year and the relevant pages.

EXAMPLES

1. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543

BOOKS:

2. Roberts NK. The cardiac conducting system and the His bundle electrogram. Appleton-Century-Crofts, New York, NY: 1981; 49-56

Chapters:

3. Rycroft RJG, Calnan CD. Facial rashes among visual display unit (VDU) operators. In: Pearce BG, ed. Health hazards of VDUs. Wiley, London, UK: 1984; 13-15

Note: In the online version of NDT, there are automatic links from the reference section of each article to Medline. This is a useful feature for readers, but is only possible if the references are accurate. It is the responsibility of the author to ensure the accuracy of the references in the submitted article. Downloading references direct from Medline is highly recommended.

8. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. There is no charge for the publication of online-only supplementary data/tables/figures. Such material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour).

All text and figures must be provided in suitable electronic formats (instructions for the preparation of Supplementary material can be [viewed here](#)). All material to be considered as Supplementary material must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary material upon submission. Also ensure that the Supplementary material is referred to in the main manuscript where necessary.

9. COLOUR ILLUSTRATIONS

Colour illustrations are accepted, but the authors will be required to contribute to the cost of the reproduction. Colour figures will incur a printing charge of £350/\$600/€525 each (this does not apply to invited contributions).

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

Illustrations for which colour is not essential can be reproduced as black and white images in the printed journal and, additionally, in colour as online Supplementary material. This option is not subject to colour charges. Authors should indicate clearly that they would like to take up this option in the covering letter and on the figures. The availability of additional colour images as Supplementary material should be mentioned where relevant in the main text of the manuscript. Instructions on how to submit colour figures as Supplementary material can be [viewed](#) online.

10. COPYRIGHT

Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright licence to publish form online

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be invited to complete an online copyright licence to publish form.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to the Journal, published by Oxford University Press on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. In assigning the licence, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is notified in writing and in advance.

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

11. TRANSPARENCY DECLARATION & ETHICS

All authors must make a formal declaration at the time of submission indicating any potential conflict of interest. This is a condition of publication and failure to do so will delay the review process. Such declarations might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant, [TRAVEL](#) award or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or a company that manufactures a competing product.

You will be required to provide this information during the online submission process.

In addition, in the interests of openness, ALL papers submitted to NDT MUST include a 'Transparency declarations' section (which should appear at the end of the paper, before the 'References' section) within the article. We suggest authors concentrate on transparency declarations (i.e. conflicts of interest) of a financial nature, although relevant non-financial disclosures can also be made.

Authors should either include appropriate declarations or state 'None to declare'. Importantly, the declarations should be kept as concise as possible, should avoid giving financial details (e.g. sums received, numbers of shares owned etc.), and should be restricted to declarations that are specific to the paper in question. Authors will of course need to consider whether or not the transparency declarations need to be amended when revisions are submitted.

Please click here to consult the [COPE guidelines](#) on conflict of interest. The editors' declarations of interest statements can also be viewed online.

This Journal takes publication ethics very seriously. If misconduct is found or suspected after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and this may result in the article subsequently being retracted.

12. CROSSCHECK

The NDT editorial team reserves the right to use CrossCheck. CrossCheck is an initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent scholarly and professional plagiarism.

13. PREPARATION OF MANUSCRIPTS TO BE PUBLISHED IN NDT

Original Articles

Word count: maximum 3500 words, including abstract but excluding references, tables and figures.

Keywords: maximum 6

References: maximum 60

The order of original articles should be as follows:

1. Title page including the title (please bear in mind that we prefer a title to be concise yet eye-catching) and details of all authors, including first or given name, and affiliation;
2. On a separate page an abstract of ~250 words. It should consist of four paragraphs labelled 'Background', 'Methods', 'Results' and 'Conclusions'. They should briefly describe, respectively, the problems being addressed in this study, how the study was performed, the salient results and what the authors conclude from the results.
3. Keywords: no more than 6, in alphabetical order, characterizing the scope of the paper, the principal materials, and main subject of work.
4. Provide a short summary of max 3-4 sentences pointing out the main message of the paper.
5. On a new page: Introduction, Subjects and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Subjects and Methods, etc) should be placed on separate lines. **It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.**

Any statistical method must be detailed in the Subjects and Methods section, and any not in common use should be described fully or supported by references.

CUTTING EDGE RENAL SCIENCE

Editorials/Commentaries: In Focus (on invitation)

Word count: maximum 2500; authors may include up to 2 figures or tables. An abstract is **not** required for In Focus Editorials/Commentaries.

Keywords maximum 5

References: max 30

(The editor may slightly change the number of words/ references according to the particular commentary he will commission)

Please note: Only Editorials on invitation are accepted for publication. Any non-invited Editorials submitted will be automatically rejected.

Reviews: Basic science and translational nephrology (on invitation)

Word count: maximum 3500, plus an abstract of up to 250 words; authors may include up to 4 figures or tables

Keywords: maximum 5

References: max 50

These reviews are usually solicited by the editors and are intended to highlight a recent basic science article, discussing the potential clinical relevance of the research developments.

Reviews: Clinical science and outcome research in nephrology (on invitation)

Word count: maximum 3500, plus an abstract of up to 250 words; authors may include up to 4 figures or tables

Keywords: maximum 5 and subheadings are required

References: max 50

All reviews in CUTTING EDGE RENAL SCIENCE are usually on invitation by the editors.

NDT PERSPECTIVES**Education Series on Clinical Epidemiology**

Series Editors: Friedo Dekker & Kitty Jager

Word count: maximum 3000 words, plus an abstract of up to 250 words; authors may include up to 4 figures or tables

Keywords: maximum 5

References: max 30

Guidelines endorsements and updates, guidelines commentaries and position statements

Series Editor: Wim Van Biesen

Word count: maximum 3000; authors may include up to 4 figures or tables

Keywords: maximum 5

References: max 30

A multi-centric group of authors can propose to adapt an existing guidelines from another guideline issuing body to guidelines@era-edta.org. This adaptation can be done to make it more suitable for the specific area of nephrology, or the European context. An update on existing guidelines can also be done if new evidence with substantial impact becomes available. A position statement is a document wherein a group of experts express its view on a topic where there is no strong evidence basis and differing views among experts.

In the introduction of the paper, the authors should clearly state why an update/commentary/adaptation is needed, and what the precise scope of the document is. It should be clearly indicated what the original guideline is, and what the adapted version is (statements with grading). After each statement, a rationale should be provided.

All papers will be evaluated by 3 members of the ERBP advisory board and 3 external reviewers.

All reviews in NDT Perspectives are usually on invitation by the editors.

Polar Views in Nephrology

This new section will comprise invited reviews of controversial issues developed by two opponents, each taking their point of view.

Polar Views will be organized as follows:

1. Two authors will be invited to write a review on a given topic (up to 2000 words, an abstract of up to 250 words, no more than 30 references, up to 2 tables or figures);
2. Both articles will be reviewed and briefly commented on by the author of the opposite view point (up to 400 words);
3. Subsequently the reviews and opposing author comments will be passed to a moderator, who will appraise the two reviews and comments, and summarize the content of the controversy (up to 2000 words, up to 20 refs and 1 table or figure).

Readers with an idea for a Polar View article should feel free to contact the Editor-in-Chief with their suggestion.

Reviews - Ideas, Conjectures and Refutations

This section will deal with new proposed scientific hypotheses and/or confuted new and old hypotheses, in the form of full reviews (up to 3500 words, up to 50 references and up to 4 tables/figures).

This section envisages up to 4 reviews per year, on invitation only.

At the Bench to Bedside Transition (Exceptional Cases)

Exceptional cases should provide unique insight into the pathophysiology of disease or describe novel clinical observations. Descriptions of rare diseases will only be considered if they provide new information about the condition. All other case reports should be submitted to *CKJ*.

Word count: maximum 1000 words; authors may include maximum 1-2 figures or tables

Keywords: maximum 5

References: max 10

The order of case reports should be as follows:

1. Title page giving details of all authors, including first or given name, and affiliations.
2. On a separate page an abstract of 100 words summarizing the case and its importance.
3. Keywords (not more than 4), in alphabetical order, characterizing the case.
4. On a new page: Background, Case Report(s), Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figure and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Case Report(s), etc) should be placed on separate lines. It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.

Letters to the Editor (E-Letters)

Word count: maximum 450 words

References: maximum 5, including the reference to the original source

NDT no longer accepts 'Letters to the Editor' for publication in an issue of the journal. However, correspondence relating to a recently published article can now be submitted electronically through our 'eletters' facility. This can be accessed through the NDT website. Correspondents should access the relevant article on this site and use the 'submit an eletter about this article' button. This is the only route for submission of correspondence relating to published articles. Readers submitting a letter by post or email to the editor relating to a published article will be directed to submit them electronically.

The advantage of the eletter facility is that letters from readers are put on-line within a few days of submission. When an eletter is put on-line the author of the original article automatically receives notification that a comment has been submitted and is invited to respond promptly. The eletters are checked regularly and selected eletters are published subsequently in the Journal.

Humanities in Nephrology

[Humanities in Nephrology Guidelines can be found here](#)

Fast Track papers

Fast Track publishing allows high impact articles submitted to NDT to be prioritised for publication.

Essential requirements for *Fast Track* are:

- The paper is very likely to have a major impact on current knowledge in Nephrology
- The readership may benefit from this publication as it may represent an important advancement in a particular study field

Fast Track papers will be 3000 words + abstract and no more than 2 tables or figures (or 1 figure + 1 table).

Authors who believe their manuscript complies with the above should address their request on their cover letter. A dedicated manuscript category for submission is available in our online system. **Please note** that only original articles will be considered for *Fast Track*.

After an evaluation by the editorial office, manuscripts accepted will rapidly undergo peer-review and will

be published within 5-6 weeks after submission.

We expect to publish as many as 12 *Fast Track* papers per year.

15. OPEN ACCESS OPTION FOR AUTHORS

NDT authors have the option to publish their paper under the [Oxford Open initiative](#); whereby, for a charge, their paper will be made freely available online immediately upon publication. After your manuscript is accepted the corresponding author will be required to accept a mandatory licence to publish agreement. As part of the licensing process you will be asked to indicate whether or not you wish to pay for open access. If you do not select the open access option, your paper will be published with standard subscription-based access and you will not be charged.

Oxford Open articles are published under Creative Commons licences.

RCUK/Wellcome Trust funded authors publishing in NDT can use the Creative Commons Attribution licence (CC-BY) for their articles.

All other authors may use the Creative Commons Attribution Non-Commercial licence (CC-BY-NC)

Please click [here](#) for more information about the Creative Commons licences.

You can pay Open Access charges using our Author Services site. This will enable you to pay online with a credit/debit card, or request an invoice by email or post. The open access charges are as follows:

- Regular charge: £1750/ \$2800 / €2275
- List B Developing country charge*: £875/ \$1400 / €1138
- List A Developing country charge*: £0 /\$0 / €0

*Visit our developing countries page (click [here](#) for a list of qualifying countries).

Please note that these charges are in addition to any colour charges that may apply.

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from the rest of the European Union, OUP will assume that the service is provided for business purposes. Please provide a VAT number for yourself or your institution, and ensure you account for your own local VAT correctly.

16. PAGE CHARGES

Authors will be charged £70/\$133/€105 for every excess page. Excess page charges will be charged for articles that exceed: 5 pages for an Original Article, 3 pages for an Exceptional Case or Special Communication, and 1 page for a Letter.

Exceptional Cases must be 3 pages or less, and the standard length of a Letter to the Editor is 450 words. A printed page is ~850 words, but pro rata reductions in the length of the text must be made for tables, figures and illustrations.

It is the authors' responsibility to check their proof page extent and act accordingly if they do not wish to be charged for excess pages. Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

17. OFFPRINTS

The authors will receive electronic access to their paper free of charge. Additional printed offprints may be obtained in multiples of 50. Rates are indicated on the order form, which must be returned with the proofs.

18. AUTHOR SELF-ARCHIVING/PUBLIC ACCESS POLICY

For information about this journal's policy, please visit our [Author Self-Archiving policy page](#).

19. EDITORIAL ENQUIRIES:

C Zoccali
c/o CNR
Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria
Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene
Via Vallone Petrarà snc
89124 Reggio Calabria
Italy

Fax: +39-0965-56005

Email: zoccali.NDT.editor@era-edta.org

For all general enquiries concerning submissions to NDT, please contact ndt@ugent.be or amodeo@era-edta.org **Phone:** +39-342-1880281

20. PRODUCTION ENQUIRIES

Production Editor, Nephrology Dialysis Transplantation

Journals Production

Oxford University Press

Great Clarendon Street

Oxford OX2 6DP, UK

Tel: +44 1865 353779

Fax: +44 1865 353798

Email: Oxford Journals NDT