

**Raphaela Vilar Ramalho Groehs-Miranda**

**Efeitos da estimulação elétrica funcional de baixa frequência na  
atividade nervosa simpática e na vasoconstrição periférica em  
pacientes com insuficiência cardíaca avançada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção de título  
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

**São Paulo**

**2014**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Groehs-Miranda, Raphaela Vilar Ramalho

Efeitos da estimulação elétrica funcional de baixa frequência na atividade nervosa simpática e na vasoconstrição periférica em pacientes com insuficiência cardíaca avançada / Raphaela Vilar Ramalho Groehs-Miranda. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Estimulação elétrica 3.Sistema nervoso simpático 4.Vasoconstrição 5.Tolerância ao exercício

USP/FM/DBD-356/14

## Dedicatória

Dedico esta tese a meus amados pais *Carlos Henrique e Maria Elisa*, pelo amor incondicional, cuidado e dedicação que sempre tiveram comigo. Por sempre me apoiarem em todos os momentos da minha vida e me incentivarem a me tornar uma pessoa melhor a cada dia. Sei o quanto foi difícil para eles quando decidi vir para São Paulo, mas eles souberam ser altruístas e me incentivaram a correr atrás dos meus sonhos. E mesmo longe, pela distância física, sempre estiveram ao meu lado e comemoraram cada conquista e realização comigo. Agradeço a Deus por tê-los em minha vida e este momento não teria o mesmo valor se vocês não estivessem comigo.

A minha irmã *Karla*, pelo amor, amizade e companheirismo de sempre. E por me proporcionar o amor maior de tia pelo meu já amado sobrinho *Gabriel*.

A minha avó (*bobó*) (*in memoriam*) minha segunda mãe, quem me mimou e me educou. Sinto muito sua falta, mas agradeço a Deus por ter te colocado em minha vida. Te amo eternamente.

Ao meu amado esposo *Kadu*, meu companheiro de vida. Obrigada pela paciência, dedicação e incentivo em todas as horas. Você sempre esteve comigo quando precisei, me deu força e coragem para seguir em frente, e, acima de tudo, cuidou de mim em todos os momentos.

## **Agradecimentos**

Agradeço á *Deus* por estar sempre ao meu lado e me amparar nos momentos mais difíceis. A fé que tenho que me fez seguir em frente e superar as dificuldades e a saudade das pessoas que amo.

Aos pacientes, que voluntariamente aceitaram participar deste protocolo e a quem sempre procurei respeitar, ajudar e proporcionar uma melhor qualidade de vida.

Ao *Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão*, pela confiança e ensinamento ao longo destes anos de trabalho. Para mim foi uma honra ter sido sua aluna e vou seguir seu exemplo de seriedade, profissionalismo, ética e dedicação científica.

Ao *Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto, Dr. Marcelo Eidi Ochiai* e a enfermeira *Kelly Vieira* do Hospital Auxiliar de Cotoxó pela ajuda para selecionar os pacientes e em todos os processos do desenvolvimento deste estudo.

As professoras *Dra. Maria Urbana Rondon e Dra. Ivani Trombetta* por todos os ensinamentos científicos, a convivência prazerosa, a ajuda sempre disponível e o incentivo em todas as horas. Foi uma honra e um prazer trabalhar com vocês em todos esses anos.

As médicas *Dra. Ana Maria Braga, Dra. Janieire Nunes Alves e Dra. Patrícia Oliveira* pela colaboração nos exames e no acompanhamento dos pacientes do meu protocolo. Obrigada por toda a ajuda e pela amizade.

Às minhas queridas companheiras de doutorado *Lígia Antunes-Correa e Thais Nobre*, por todos os ensinamentos científicos e apoio no dia a dia. Nestes anos juntas construímos uma amizade sincera e verdadeira, que levarei para a vida toda.

À minha querida amiga **Adriana Sarmiento** pela delicadeza, carinho e apoio de todas as horas. Um exemplo de pessoa determinada, com um coração enorme e sempre pronto a ajudar.

Ao amigo **Edgar Toschi Dias** por todos os ensinamentos e exemplo de determinação e ética científica. Obrigada por dividir seu conhecimento e pela dedicação em me ajudar.

Aos amigos que fiz na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor **Igor Lucas Santos, Camila Paixão, Patrícia Trevizan, Marcelo Rodrigues, Denise Lobo, Ruth Melo, Daniel Martinez, Sara Rodrigues, Akotirene Dutra, Luciene Ferreira, Fernanda Zamo, Felipe Cepêda, Larissa F. dos Santos, Rafael Armani, Francis Ribeiro, Ana Sayegh, Cristiane Nunes, Patrícia Perlingeiro, Glauce Lamoglie e Daniela Agostinho**. Com vocês passei muitas horas no meu dia. Obrigada pelo companheirismo, ajuda e convivência diária. Com certeza foi muito mais fácil com vocês.

À **Mônica Marques, Sandra Sino, Mari Santos e Fabiana Guimarães**, pela paciência, por toda a colaboração e ajuda nesses anos.

A todos os funcionários em geral, estagiários e aprimorandos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor pela dedicação e ajuda no meu protocolo.

Ao meu querido cunhado **Raul** pelo incentivo e por sempre acreditar em mim em todos esses anos.

Aos meus queridos sogros **Pérsio e Sandra** pelo carinho, apoio e torcida aos longo desses anos.

A toda a minha família pelo amor e incentivo.

Aos meus queridos amigos de Natal que, mesmo distantes, sempre estiveram presentes em todos os momentos da minha vida.

Aos amigos que fiz em São Paulo pela companhia, apoio e por alegrar meus dias.

Agradeço a CAPES pela bolsa de doutorado e a FAPESP pelo auxílio financeiro que possibilitou o desenvolvimento dessa pesquisa.

A Faculdade de Medicina e ao Instituto do Coração (InCor) pela estrutura acadêmico-científica que proporcionou o meu crescimento profissional durante estes anos.

*"O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas".*

Claude Lévi-Strauss

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”*

Charles Chaplin

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	8
3. MÉTODOS .....	9
3.1 Amostra .....	9
3.2 Desenho do estudo .....	10
3.3 Avaliação funcional .....	11
3.4 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular .....	11
3.5 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no braço .....	13
3.6 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular na perna.....	14
3.7 Avaliação da função hemodinâmica .....	15
3.8 Avaliação da força muscular .....	15

3.9 Avaliação da qualidade de vida.....	16
3.10 Concentrações plasmáticas de nitrito e nitrato.....	17
3.11 Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo B (BNP).....	17
3.12 Concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR).....	17
3.13 Concentrações plasmáticas de adrenomedulina.....	18
3.14 Protocolo de estimulação elétrica funcional.....	18
3.15 Protocolo de estimulação elétrica grupo controle.....	19
3.16 Análise estatística.....	20
4. RESULTADOS.....	21
4.1 Características Pré Intervenção.....	21
4.1.1 Características basais.....	21
4.1.2 Parâmetros neurovasculares.....	23
4.1.3 Parâmetros hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida.....	23
4.1.4 Avaliação bioquímica.....	24
4.2 Efeitos da Estimulação Elétrica.....	26
4.2.1 Parâmetros neurovasculares, capacidade funcional e qualidade de vida.....	26
4.2.2 Parâmetros hemodinâmicos.....	30
4.2.3 Parâmetros Bioquímicos.....	31

5. DISCUSSÃO .....	32
5.1. Limitação do Estudo .....	38
5.2. Perspectivas .....	39
6. CONCLUSÕES .....	40
7. ANEXO .....	41
8. REFERÊNCIAS .....	43

## Lista de figuras

Figura 1. Planejamento experimental.....	10
Figura 2. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular .....	12
Figura 3. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no membro superior por pletismografia de oclusão venosa. ....	13
Figura 4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no membro inferior por pletismografia de oclusão venosa. ....	14
Figura 5. Avaliação de parâmetros hemodinâmicos a cada batimento por método não invasivo. ....	15
Figura 6. Avaliação da força muscular pelo dinamômetro. ....	16
Figura 7. Protocolo de estimulação elétrica .....	19
Figura 8. Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em paciente submetido a estimulação elétrica de baixa frequência (EE Funcional, painel A e B) e grupo controle ( Controle, painel C e D).....	27
Figura 9. Fluxo sanguíneo muscular no membro inferior (FSM) em pacientes submetidos à estimulação elétrica funcional (EE Funcional, n=14) e grupo controle (n=15).....	28

## Lista de tabelas

Tabela 1. Características físicas basais dos pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	22
Tabela 2. Parâmetros neurovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	23
Tabela 3. Parâmetros hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	24
Tabela 4. Exames laboratoriais em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	25
Tabela 5. Efeitos da estimulação elétrica em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	29
Tabela 6. Efeito da estimulação elétrica nos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	30
Tabela 7. Efeito da estimulação elétrica funcional nos parâmetros sanguíneos em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.....	31

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Tradução para o Português) .....	41
--	----

## Resumo

**Groehs-Miranda RVR.** Efeitos da estimulação elétrica funcional de baixa frequência na atividade nervosa simpática e na vasoconstrição periférica em pacientes com insuficiência cardíaca avançada [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**Introdução.** A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que resulta em taxas elevadas de morbidade e mortalidade. Os pacientes em estágio avançado de IC podem ficar internados por um longo período para tratamento dessa síndrome. A restrição ao leito e a inatividade física prolongada geram complicações que resultam em piora na intolerância aos esforços, incluindo aqueles relacionados às atividades de vida diária. Por outro lado, existem evidências de que o tratamento com estimulação elétrica muscular de baixa frequência (EE) proporciona benefícios importantes para o paciente com IC. Neste estudo, nós testamos a hipótese de que o tratamento com EE melhora o controle neurovascular, a vasoconstrição periférica, a força muscular e a capacidade funcional em pacientes internados para tratamento da IC. **Métodos.** Trinta pacientes internados por IC descompensada, classe funcional IV da NYHA, fração de ejeção  $\leq 30\%$  foram consecutivamente randomizados em dois grupos: 1) EE funcional (n=15) e 2) controle, controle (n=15). A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada diretamente no nervo fibular pela técnica de microneurografia, o fluxo sanguíneo muscular (FSM) do membro inferior e superior pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, a frequência cardíaca e a pressão arterial pelo método indireto a cada batimento a batimento (Finometer), a

força do músculo quadríceps femural por dinamometria, a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos e a qualidade de vida pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure*. A EE funcional, iniciada após estabilização clínica, consistiu de estimulação dos membros inferiores, numa frequência de 10Hz, largura de pulso de 150ms, com ciclos de 20 segundos de estimulação e 20 segundos de repouso, durante 60 minutos, intensidade no limiar de desconforto do paciente até atingir um valor máximo de 70mA, por 10 dias consecutivos. O grupo controle seguiu o mesmo procedimento, exceto para a intensidade, que foi fixada em 20mA para não provocar contração muscular visível. **Resultados.** As características basais foram semelhantes entre os grupos estudados, apenas o grupo EE funcional tinha uma idade significativamente maior que o grupo controle. Após 10 dias de protocolo, a EE funcional reduziu a ANSM disparos/min e disparos/100 batimentos, aumentou o FSM e a condutância vascular na perna e no braço. Diferentemente, não houve alteração nestes parâmetros no grupo controle. Além disso, foi observado um aumento significativo da força do músculo quadríceps femural, na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e na qualidade de vida em ambos os grupos. No entanto, a comparação entre os grupos mostrou que o aumento foi mais expressivo no grupo EE funcional em relação ao grupo controle. **Conclusão.** A EE muscular é uma intervenção segura que melhora o controle neurovascular, a vasoconstrição muscular, a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes internados para tratamento da IC. Estes achados reforçam a importância da EE muscular em pacientes com IC na fase intra-hospitalar para compensação da síndrome.

**Descritores:** Insuficiência cardíaca; Estimulação elétrica; Sistema nervoso simpático; Vasoconstrição; Tolerância ao exercício.

## Summary

**Groehs-Miranda RVR.** Effect of low-frequency electrical stimulation on sympathetic nerve activity and peripheral vasoconstriction in hospitalized advanced heart failure patients. [Thesis]. Sao Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo”; 2014.

**Introduction.** Heart failure (HF) is a complex syndrome that results in elevated morbidity and mortality rate. Advanced HF patients may stay for a long period of time in the hospital for the treatment of HF. It is known that long-term bed rest and prolonged inactivity cause complications that result in worsening of exercise tolerance. On the other hand, there is evidence that treatment with low-frequency electrical stimulation (ES) provides important benefits for HF patients. Thus, we tested the hypothesis that treatment with ES improves neurovascular control, peripheral vasoconstriction, muscle strength and functional capacity in hospitalized advanced HF patients. **Methods.** Thirty hospitalized patients for treatment of decompensated HF, New York Heart Association class IV, left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$  were consecutively randomized into two groups: 1) Functional ES (n = 15) and 2) control (n = 15). Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was directly evaluated in the peroneal nerve by microneurography technique and lower and upper limb muscle blood flow by venous occlusion plethysmography. Heart rate and blood pressure were indirectly evaluated on beat-to-beat basis (Finometer). Quadriceps muscle strength was evaluated by dynamometer, functional capacity by six-minute walk test and quality of life by Minnesota Living with Heart Failure

questionnaire. Functional ES, initiated after clinical stabilization, consisted of stimulation of lower limbs, at frequency of 10 Hz, pulse width of 150ms, with cycles of 20 seconds of stimulation and 20 seconds of rest for 60 minutes, according to the intensity threshold of patient discomfort until it reaches a maximum value of 70mA, 10 days. The control group followed the same procedure, except for the intensity, which was set at 20mA to not cause visible muscle contraction. **Results.** Baseline characteristics were similar between groups, except age that was higher in functional ES group. After 10 days of protocol, MSNA bursts/min and bursts/100 heart beats were significantly decreased in the patients submitted to ES. Functional ES increased lower and upper limb muscle blood flow and vascular conductance. In contrast, in the control group no changes in these parameters were found. Muscle strength, walk distance in six-minute walk test and quality of life were increased in both groups. However, the comparison between groups showed that these changes were greater in the functional ES group. **Conclusion.** ES is a safe intervention that significantly improves neurovascular control, vasoconstriction, functional capacity and quality of life in hospitalized advanced HF patients. These findings show the importance of the muscle ES in the treatment of hospitalized HF patients.

**Descriptors:** Heart failure; Electrical stimulation; Sympathetic nervous system; Vasoconstriction; Exercise tolerance.

## 1. Introdução

A insuficiência cardíaca é um importante problema de saúde pública<sup>1</sup>. Estima-se que essa síndrome atinja 2% da população adulta no mundo, sendo a responsável por mais de 1 milhão de admissões hospitalares por ano<sup>1</sup>. Dados recentes apontam que cerca de 5.1 milhões de norte-americanos são acometidos por insuficiência cardíaca<sup>2</sup>, e, a cada ano, mais de 650.000 novos casos são diagnosticados<sup>3</sup>. Apesar dos avanços no tratamento da insuficiência cardíaca, essa síndrome continua sendo uma das maiores causas de morbimortalidade<sup>4</sup>. Estima-se que as despesas com insuficiência cardíaca no ano de 2008 excederam \$35 bilhões de dólares nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Esta situação não é diferente no Brasil, onde as doenças cardiovasculares representam a terceira causa de internações no sistema único de saúde (SUS), sendo a insuficiência cardíaca a mais comum delas<sup>6</sup>. Além disso, ela é responsável por 3% do total dos recursos destinados para atender todas as internações realizadas pelo SUS<sup>6</sup>.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa de caráter sistêmico, definida por alterações na estrutura e função do coração, incluindo o ritmo e a condução. Ela tem como consequência a redução do débito cardíaco e a inadequada perfusão tecidual<sup>4, 6, 7</sup>, cujo resultado é a incapacidade em manter as demandas metabólicas teciduais. Os sintomas mais comuns nos pacientes com insuficiência cardíaca são dispnéia e intolerância aos esforços, que inicialmente ocorrem durante os esforços físicos, e com a progressão da doença, se manifestam também no repouso<sup>6, 8</sup>. Na prática clínica, alguns parâmetros têm sido utilizados para estimar a

capacidade funcional e o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca. Dentre eles pode-se destacar o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) de pico, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e a força muscular. Estes parâmetros são considerados preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>9-12</sup>.

Durante a evolução da síndrome ocorre o remodelamento cardíaco, em consequência da perda de miócitos e da alteração dos miócitos sobreviventes e matriz extracelular<sup>4, 13</sup>. O remodelamento ocorre em situações de eventos cardíacos, como o infarto agudo do miocárdio e alterações sistêmicas com repercussão na função sistólica. Estas alterações sistêmicas geram prejuízos no funcionamento dos pulmões, vasos sanguíneos, rins, músculos e outros órgãos<sup>4, 13</sup>. Isto ocorre em associação com a exacerbação do sistema neuro-humoral e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em nível vascular, observa-se disfunção endotelial e alteração na macro e microcirculação<sup>8, 14, 15</sup>, cujo resultado é o aumento da resistência periférica total e o comprometimento significativo da distribuição do fluxo sanguíneo. Em conjunto, estas alterações contribuem para a intolerância aos esforços em pacientes com insuficiência cardíaca.

A exacerbação neuro-humoral é uma característica marcante na insuficiência cardíaca. O aumento na atividade nervosa simpática, que ocorre na fase inicial da síndrome para compensar a disfunção cardíaca, torna-se extremamente deletéria em longo prazo. Ela agrava a disfunção ventricular e contribui para a progressão da síndrome<sup>7, 16, 17</sup>. Sabe-se, também, que o aumento na atividade nervosa simpática contribui para a vasoconstrição periférica e anormalidades no músculo esquelético<sup>8, 18</sup>. Evidências acumuladas nos últimos anos fortalecem o conceito de que a

intolerância ao esforço físico em pacientes com insuficiência cardíaca é devida, principalmente, a alterações periféricas. Este conceito ganha força na medida em que há baixa correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) pico<sup>18, 19</sup> e que medicamentos que aumentam agudamente a função cardíaca não provocam melhora na tolerância ao esforço<sup>20</sup>. Finalmente, um estudo do nosso grupo evidencia que a hiperatividade simpática é um preditor independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>21</sup>.

Os mecanismos envolvidos na exacerbação nervosa simpática na insuficiência cardíaca não são totalmente conhecidos, mas resultados de estudos realizados nos últimos quinze anos sugerem que ela está relacionada à alterações autonômicas periféricas e no sistema nervoso central. Diminuição na sensibilidade barorreflexa arterial e no reflexo cardiopulmonar que controlam o sistema nervoso simpático têm sido descritas<sup>22-25</sup>. Alterações no controle reflexo gerado na musculatura esquelética também contribuem para a hiperativação simpática. Middlekauff e colaboradores<sup>26</sup> observaram, em pacientes com insuficiência cardíaca, aumento significativo da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício passivo, quando se estimulam os mecanorreceptores que modulam a aferência de fibras do tipo III sensíveis a estímulos mecânicos que se projetam no sistema nervoso central. Não se pode afastar a hipersensibilidade dos quimiorreceptores como fonte de exacerbação simpática na insuficiência cardíaca<sup>27</sup>, o que pode estar relacionada ao distúrbio do sono. Os episódios de apnéia/hipopnéia provocados por apnéia obstrutiva ou central do sono que afetam pacientes com insuficiência são gatilhos para a atividade nervosa simpática<sup>27</sup>.

Estudos prévios mostram que a insuficiência cardíaca provoca alterações significativas na musculatura esquelética. Há aumento de pró-inflamatórios, estresse oxidativo e degradação de proteínas<sup>16, 28</sup>, cujos resultados são a perda de massa muscular, a diminuição na densidade capilar, o remodelamento com predominância de fibras musculares tipo II (glicolíticas)<sup>16, 29</sup>, a redução do volume das mitocôndrias e de enzimas oxidativas<sup>30, 31</sup>. Essa constelação de alterações presentes na musculatura esquelética está relacionada a um estado de vasoconstrição crônica, provocado pelo aumento nervoso simpático<sup>28</sup>. Essa miopatia esquelética é a base da intolerância aos esforços e da diminuição da qualidade de vida em pacientes acometidos de insuficiência cardíaca.

Estudos realizados ao longo dos últimos anos mostram que condutas baseadas em contração muscular voluntária por períodos prolongados, como o exercício físico, é segura e altamente eficiente para o tratamento da insuficiência cardíaca. O exercício físico aumenta a atividade parassimpática<sup>32, 33</sup> e diminui a atividade simpática no coração<sup>16, 32, 33</sup>. Além disso, o exercício diminui expressivamente a atividade nervosa simpática muscular e a resistência vascular periférica, em pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado<sup>34</sup>. O resultado dessas mudanças fisiológicas é um aumento significativo na capacidade funcional e uma melhora expressiva na qualidade de vida desses pacientes<sup>35, 36</sup>. Estes resultados têm muita importância clínica na medida em que a atividade nervosa simpática muscular e o fluxo sanguíneo muscular são preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>21</sup>. Entretanto, nem sempre é possível prescrever o exercício físico ao paciente com insuficiência cardíaca, uma vez que ele é contra-

indicado na fase descompensada da síndrome ou num estado de classe funcional IV da NYHA<sup>14, 36, 37</sup>.

A estimulação elétrica é uma alternativa que vem sendo utilizada no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca<sup>37-39</sup>. Ela consiste na estimulação muscular e/ou nervosa no intuito de induzir uma ação muscular. A estimulação elétrica é aplicada na pele sobre um ponto motor do músculo, provocando aumento no metabolismo muscular e adaptações fisiológicas. Durante a contração muscular voluntária, as unidades motoras são recrutadas de forma hierárquica e ordenadas pelo tamanho, da menor para a maior. Com a estimulação elétrica, as unidades motoras são ativadas por uma corrente elétrica externa e são recrutadas numa sequência que começa com as maiores e termina com as menores<sup>40</sup>.

A estimulação elétrica de alta frequência (>40-50 Hz) atua principalmente nas fibras musculares de contração rápida e aumentam a força muscular e resistência à fadiga<sup>41-43</sup>. Sabe-se, também, que a estimulação elétrica de baixa frequência (10 Hz) atua nas fibras musculares de contração lenta e melhora as características metabólicas e histoquímicas do músculo esquelético e, sobretudo, a resistência. Por esta razão, ela é muito utilizada no tratamento de distúrbios neurológicos e ortopédicos<sup>41, 44</sup>.

Estudos em animais com estimulação elétrica mostram modificações nas fibras musculares, com melhora da capacidade metabólica oxidativa, em detrimento da capacidade glicolítica, o que é associado ao aumento da proporção de fibras de contração lenta<sup>45, 46</sup>. Outros estudos evidenciaram adaptações estruturais, tais como, aumento mitocondrial<sup>47</sup> e da densidade capilar, cujo resultado é uma melhora na resistência à fadiga<sup>45, 48</sup>. A estimulação elétrica de baixa frequência tem sido utilizada

também em pacientes com insuficiência cardíaca. Maillefert e colaboradores<sup>49</sup> verificaram que a estimulação elétrica de baixa frequência, nos músculos quadríceps femural e tríceps sural, por uma hora, cinco vezes na semana, por cinco semanas, aumentam em 14% o  $\text{VO}_2$  pico, 23% o  $\text{VO}_2$  no limiar anaeróbico e 9,7% a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, em pacientes com insuficiência cardíaca. Resultados semelhantes foram descritos por Deley e colaboradores<sup>50</sup>. Estes investigadores mostraram que a estimulação elétrica de baixa frequência, por cinco semanas, aumenta significativamente o  $\text{VO}_2$  no limiar anaeróbico e no pico do exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional II-IV. Outro estudo randomizado em que pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional II, III e IV, foram submetidos à estimulação elétrica de baixa frequência, sete vezes por semana, por dez semanas, mostrou um aumento de 21% no  $\text{VO}_2$  pico e de 30% na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos<sup>36</sup>. Neste mesmo estudo ficou evidenciado um aumento da expressão da miosina isoforma lenta e da enzima oxidativa citrato sintase<sup>36</sup>. Dentro das devidas proporções, estes resultados são comparáveis aqueles encontrados após treinamento físico com exercício convencional<sup>51, 52</sup>. Dobsak e colaboradores<sup>53</sup>, comparando os efeitos da estimulação elétrica bilateralmente do quadríceps femural e tríceps sural, 60 minutos por dia, sete dias na semana, por um período de oito semanas, com os efeitos do treinamento aeróbico em bicicleta, por 40 minutos, três vezes por semana, por um período de oito semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional II e III, verificaram um aumento significativo e semelhante no  $\text{VO}_2$  pico e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre as duas estratégias de tratamento não farmacológico. Não foram encontradas mudanças significativas na

frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica e diastólica após a sessão de estimulação elétrica em comparação aos valores de repouso. Com o mesmo propósito, Banerjee e colaboradores<sup>54</sup> verificaram que a estimulação elétrica provocou um aumento de 10% do VO<sub>2</sub> pico, 7,5% na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e 25% da força do músculo quadríceps femoral em comparação às atividades habituais. A estimulação elétrica aumenta também a força muscular. Pacientes com insuficiência cardíaca, em classe funcional III e IV que se submeteram a estimulação elétrica muscular de baixa frequência, tiveram a sua força muscular máxima substancialmente aumentada. E, além disso, a classe funcional desses pacientes foi diminuída de IV para III<sup>14, 15, 55</sup>. Alguns investigadores observaram, também, que a conduta baseada em estimulação elétrica aumentou significativamente o fluxo sanguíneo muscular e a vasodilatação da artéria braquial em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>56</sup>.

Em conjunto, estes conhecimentos sobre a estimulação elétrica de baixa frequência sugerem que essa conduta representa uma alternativa para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em fase ambulatorial. O que não é conhecido é se a estimulação elétrica pode beneficiar o paciente com insuficiência cardíaca internado para tratamento da síndrome. Nesta investigação, nós descrevemos os efeitos da estimulação elétrica de baixa frequência no controle neurovascular e na capacidade funcional em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca no período de estabilização dos medicamentos, imediatamente após a compensação da síndrome.

## 2. Objetivos

Testar a hipótese de que a estimulação elétrica funcional de baixa frequência, em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca, no período de estabilização dos medicamentos, imediatamente após a compensação da síndrome:

- 1- Reduz a atividade nervosa simpática muscular;
- 2- Aumenta a condutância vascular periférica;
- 3- Aumenta os níveis plasmáticos de nitrito e nitrato;
- 4- Diminui os níveis plasmáticos de BNP, adrenomedulina e proteína C reativa;
- 5- Aumenta a força muscular e a capacidade funcional.

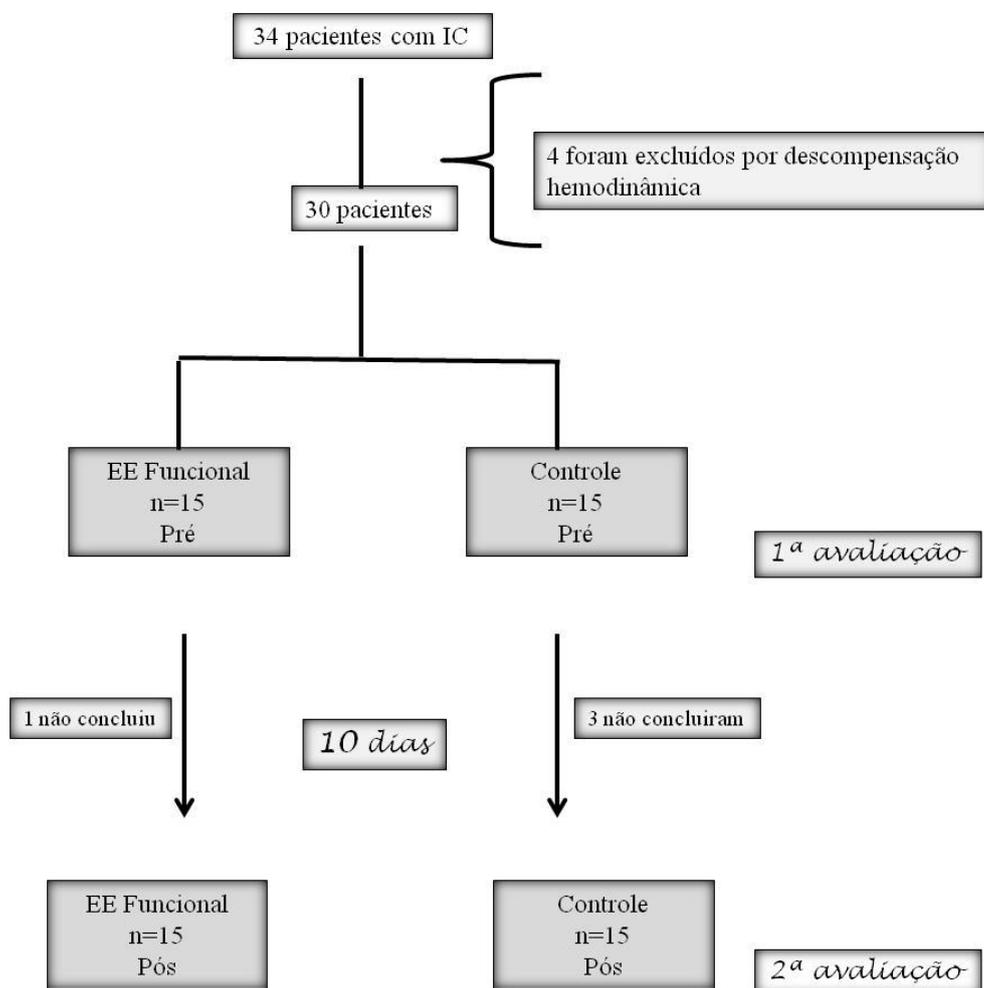
### **3. Métodos**

#### **3.1 Amostra**

Foram selecionados 34 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV, segundo os critérios da New York Heart Association (NYHA), idade entre 18 e 70 anos, fração de ejeção  $\leq 30\%$ , internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó para compensação cardíaca e tratamento da síndrome. Foram excluídos do estudo os pacientes com  $IMC > 30$ , doenças pulmonares hipertensivas e dependentes de oxigênio, doenças neurológicas e neuro-musculares que apresentassem quadro de parestesia ou plegia em membros inferiores, insuficiência renal, diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo I), doença obstrutiva arterial periférica, neuropatia periférica, uso de marcapasso ou CDI. Dos 34 pacientes selecionados, quatro não finalizaram o protocolo por instabilidade hemodinâmica e necessidade de medicação vasoativa. Portanto, 30 pacientes concluíram o estudo. Estes pacientes foram consecutivamente e aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) EE Funcional (n=15) e 2) Grupo Controle (n=15). Após 10 dias de protocolo experimental os pacientes realizaram as avaliações finais, conforme apresentado na Figura 1.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3354/09/105) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (nº12/04/09). Todos os pacientes, após esclarecimentos sobre o protocolo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.2 Desenho do estudo



**Figura 1.** Planejamento experimental. IC= insuficiência cardíaca; EE= estimulação elétrica.

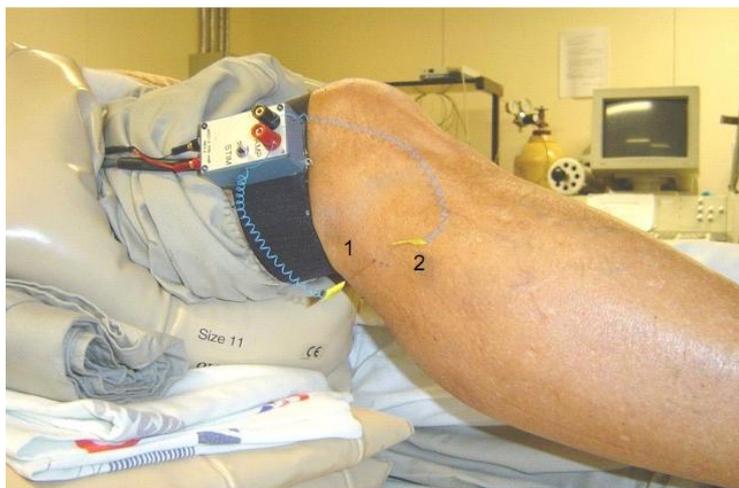
### **3.3 Avaliação funcional**

Para a avaliação da capacidade funcional, os pacientes foram submetidos a um teste de caminhada de seis minutos. O teste foi realizado em um corredor de 30 metros<sup>57</sup>, com marcações no chão a cada metro. Primeiro foram dadas as instruções e esclarecidas às dúvidas do paciente. Em seguida, ele foi orientado a caminhar o mais rápido possível, por um período de seis minutos, podendo parar para descansar se necessário, sem a interrupção da contagem do tempo. No entanto, ele foi encorajado a continuar o teste assim que estivesse em condições<sup>57</sup>. A cada minuto o pesquisador responsável encorajou o paciente, usando sempre as mesmas frases: “se puder ande mais rápido”, “você está indo muito bem” e “se estiver cansado pode ir mais devagar”<sup>58</sup>. Foram medidas a frequência cardíaca, pressão arterial e índice de percepção de cansaço de Borg antes do início do teste e ao final do teste. Aos dois e quatro minutos foi medida a frequência cardíaca. Foi avaliada a distância percorrida durante os seis minutos. Durante o teste, a frequência cardíaca foi medida por meio de um frequencímetro (Polar RS800G3, Finland).

### **3.4 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular**

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada pela microneurografia, isto é, uma técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular<sup>59</sup> (Figura 2). Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, aproximadamente um centímetro e meio de distância do primeiro. Os microeletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda

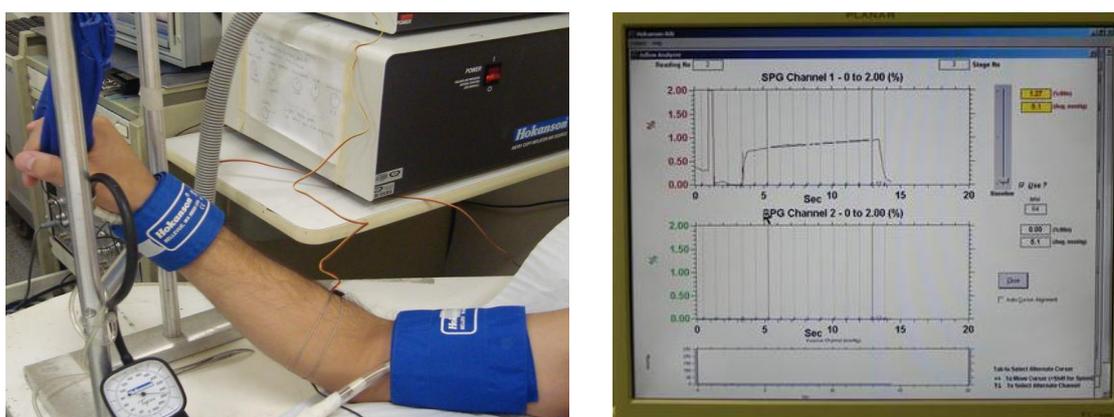
que, em seguida, foi dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através de um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo. O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos ocorridos por minuto pelo investigador principal (RVRGM) e, posteriormente, por mais dois avaliadores (CEN e MUPR) em forma cega ao experimento e ao paciente<sup>60, 61</sup>. Atividade nervosa simpática muscular foi expressa em disparos por minuto e disparos a cada 100 batimentos cardíacos.



**Figura 2.** Avaliação da atividade nervosa simpática muscular. 1= eletrodo no nervo fibular; 2 = eletrodo referência inserido na pele.

### 3.5 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no braço

O fluxo sanguíneo muscular no antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa<sup>28</sup> (Figura 3). O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com o braço elevado acima do coração. Um tubo silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão foi colocado em volta do antebraço e conectado ao pletismógrafo (Hokanson AI6). Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do punho e na parte superior do braço direito. Durante o exame, o manguito do punho foi insuflado a 200 mmHg. Com intervalos de 10 segundos, o manguito superior do braço foi insuflado acima da pressão venosa por 10 segundos. O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado durante todos os experimentos e expresso em ml/min/100ml. A condutância vascular no antebraço (CVA) foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) e a pressão arterial média (mmHg) e o resultado, multiplicado por 100, sendo expresso em “unidades”<sup>28, 61</sup>.



**Figura 3.** Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no membro superior por pletismografia de oclusão venosa.

### 3.6 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular na perna

O fluxo sanguíneo muscular na perna foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa adaptado para perna<sup>28</sup> (figura 4). O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com a perna elevada acima do coração. Um tubo silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão foi colocado em volta da perna e conectado ao pletismógrafo (Hokanson AI6). Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do tornozelo e na coxa. Durante o exame, o manguito do tornozelo foi insuflado a 200 mmHg. Com intervalos de 10 segundos, o manguito superior da coxa foi insuflado acima da pressão venosa por 10 segundos. O fluxo sanguíneo na perna foi registrado durante todos os experimentos e expresso em ml/min/100ml. A condutância vascular na perna (CVP) foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo na perna (ml/min/100ml) e a pressão arterial média (mmHg) e o resultado, multiplicado por 100, sendo expresso em “unidades”<sup>28, 61</sup>.



**Figura 4.** Avaliação do fluxo sanguíneo muscular no membro inferior por pletismografia de oclusão venosa.

### 3.7 Avaliação da função hemodinâmica

A pressão arterial, frequência cardíaca, volume sistólico e débito cardíaco foram aferidas continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva (Figura 5). Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão esquerda e outro no braço esquerdo, ambos conectados ao monitor (Finometer), para aferição destes parâmetros hemodinâmicos. O sinal foi gravado e analisado em um computador no programa Excel.



**Figura 5.** Avaliação de parâmetros hemodinâmicos a cada batimento por método não invasivo.

### 3.8 Avaliação da força muscular

A força muscular foi avaliada através de um dinamômetro (Dinamômetro Kratos modelo DLC). A força muscular máxima foi determinada como o valor

máximo obtido pela contração voluntária máxima do músculo quadríceps femoral durante extensão do joelho em três repetições consecutivas (Figura 6).



**Figura 6.** Avaliação da força muscular pelo dinamômetro.

### **3.9 Avaliação da qualidade de vida**

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário de “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire”<sup>62</sup>, método validado e aplicável especificamente para pacientes com insuficiência cardíaca. O questionário é constituído por 21 perguntas que tem o objetivo de avaliar as possíveis influências nas manifestações da insuficiência cardíaca sobre a qualidade de vida dos pacientes nos últimos 30 dias. De acordo com o julgamento do próprio paciente, obteve-se um escore que avalia o grau de interferência da insuficiência cardíaca sobre o seu cotidiano. Utilizaram-se notas que variavam de 0 (zero) a 5; sendo que 0 corresponde a nenhuma interferência e a 5, ao comprometimento máximo. É importante lembrar que, quanto maior a pontuação pior é a qualidade de vida do paciente (anexo A).

### **3.10 Concentrações plasmáticas de nitrito e nitrato**

Os exames foram coletados, no período da manhã, com o indivíduo em jejum de 12 horas. Foi realizado o acesso pela veia antecubital para coleta de sangue venoso para as avaliações laboratoriais.

O sangue (5 ml) foi coletado em tubo contendo EDTA. As amostras foram armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  e serão analisadas após o término de todas as coletas. Para avaliar os derivados metabólicos do óxido nítrico (nitritos e nitratos) utilizaremos a quimioluminescência no analisador de NO (Sievers, modelo NOA 280, EUA). As curvas de calibração em níveis múltiplos serão realizadas por padrões externos, utilizando-se um programa específico (Sievers versão 2.2, EUA). Esta dosagem será realizada no laboratório Biologia Vascular do InCor.

### **3.11 Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo B (BNP)**

O sangue foi coletado em tubo contendo EDTA e o plasma analisado por imunoensaio com detecção por quimiluminescência utilizando o kit comercial ADVIA Centauro (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, USA), em equipamento automatizado da mesma marca. Os valores são apresentados em pg/ml. Esta dosagem foi realizada no laboratório de Análises Clínicas do InCor.

### **3.12 Concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR)**

Esta dosagem foi realizada no laboratório de Análises Clínicas do InCor. O sangue foi coletado em tubo sem anticoagulante. Foi utilizado o método de imunonefelometria de partículas reforçadas com kit comercial CardioPhase hs

(Siemens Medical Solutions Diagnostic) em equipamento automatizado BN (Siemens Healthcare Diagnostics). Os valores são apresentados em mg/l.

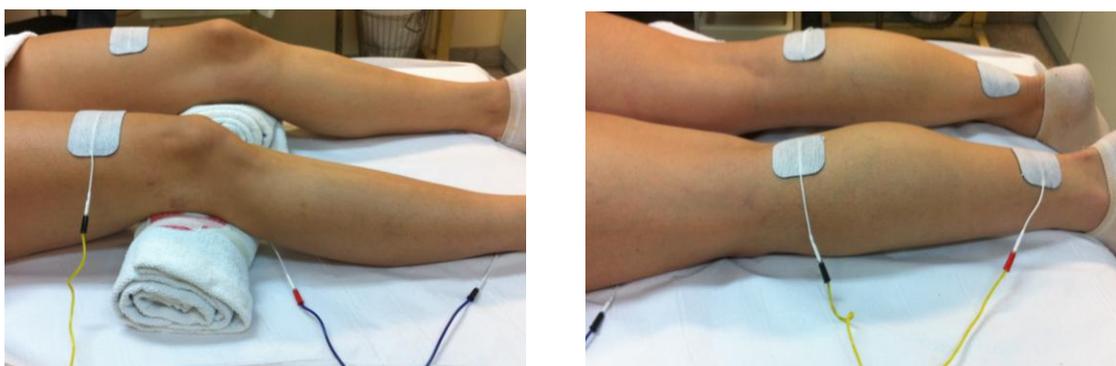
### **3.13 Concentrações plasmáticas de adrenomedulina**

Esta dosagem será realizada no laboratório de Análises Clínicas do InCor. O sangue foi coletado em tubo contendo EDTA e aprotinina e centrifugado imediatamente a 1600 g por 15 minutos a 4°C. As amostras são armazenadas em freezer a -80°C e somente serão processadas após o término de todas as coletas. A quantificação será realizada por imunoenensaio, após extração do peptídeo em coluna de fase reversa. Será utilizado o kit comercial Adrenomedulina (1-52) (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA). Os resultados serão apresentados em ng/mL.

### **3.14 Protocolo de estimulação elétrica funcional**

O protocolo de estimulação elétrica tem duração de 10 dias, com frequência de sete dias por semana, com duração de 60 minutos, realizado no Hospital Auxiliar de Cotoxó. Foram utilizados os seguintes parâmetros: frequência de 10Hz, duração de pulso de 150ms, tempo de estimulação (tempo on) de 20 segundos, tempo de repouso (tempo off) de 20 segundos e intensidade de acordo com o limiar de desconforto do paciente, verificada a cada dia, até atingir um valor máximo de 70mA, de forma a permitir uma contração muscular visível<sup>14, 15, 50</sup>. A estimulação foi realizada com o paciente em decúbito dorsal, com apoio na fossa poplíteia, sem contração voluntária e sob supervisão médica. A estimulação foi realizada com o

aparelho Quark Fes Vif 995-four, nos músculos reto-femural e gastrocnêmio. Foram utilizados eletrodos auto-adesivos marca valutrode de 5x9 centímetros na face anterior da coxa do paciente, cinco centímetros abaixo da linha inguinal e três centímetros acima do bordo superior da patela e dois eletrodos de 5x5 centímetros na face posterior da panturrilha, três centímetros abaixo da linha poplítea e cinco centímetros acima do tendão de Aquiles (figura 7). Foram medidas a frequência cardíaca e a pressão arterial antes do início da estimulação elétrica, aos 30 minutos e após o fim de 60 minutos de estimulação. O desconforto e a tolerabilidade da estimulação são controlados durante todo o período de estimulação.



**Figura 7.** Protocolo de estimulação elétrica

### **3.15 Protocolo de estimulação elétrica grupo controle**

O grupo controle foi submetido a um protocolo de estimulação elétrica sensorial, com duração de 10 dias, frequência de sete dias por semana e com duração de 60 minutos. Foram utilizados como parâmetros: frequência de 10Hz, duração de pulso de 150ms, tempo de estimulação (tempo on) de 20 segundos, tempo de repouso (tempo off) de 20 segundos e intensidade baixa (menor que 20 mA), sem permitir

uma contração visível. Para não interferir na motivação dos pacientes, eles não são informados sobre o grupo que fazem parte.

### **3.16 Análise estatística**

Foi realizado o cálculo da amostra pelo programa estatístico STATISTICA, STATSOFT, EUA, módulo POWER ANALYSIS; diferença de 2 médias pareadas. Neste cálculo, foi considerado como desfecho primário a redução da atividade nervosa simpática muscular. Para uma redução de disparos por minutos de  $46 \pm 3$  para  $24 \pm 1$ , e poder 90%, o número previsto de pacientes em cada grupo foi de 10. Estimando que a estimulação elétrica tenha um efeito menor que o treinamento físico, foi determinado uma amostra com 30 pacientes.

Os dados estão apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. As variáveis classificatórias são descritivamente apresentadas em tabelas, contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas e os grupos (EE funcional e grupo controle) foi avaliada com o teste Qui-Quadrado.

Foram testadas a normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov e homogeneidade pelo teste de Levene para todas as variáveis, em cada grupo, no período pré e pós-intervenção. As possíveis diferenças nas características basais entre os grupos EE funcional e controle foram testadas pelo teste T-Student para dados não pareados. As diferenças dentro de cada grupo (Pós vs. Pré) foram testadas por teste T-Student para dados pareados. O teste T-Student para dados não pareados foi utilizado também para testar as diferenças (Delta) entre os grupos. O nível de significância aceito para todas as análises realizadas foi de  $P < 0,05$ .

## **4. Resultados**

### **4.1 Características Pré Intervenção**

#### *4.1.1 Características basais*

Foram selecionados para o protocolo 34 pacientes internados para compensação cardíaca e tratamento da síndrome, que foram aleatoriamente divididos em: EE funcional (n= 16) e grupo controle (n=18). Destes, quatro foram excluídos por instabilidade hemodinâmica e necessidade de introdução de medicação vasoativa. Finalizaram então o protocolo 30 pacientes, divididos em: EE funcional (n= 15) e grupo controle (n=15). As características físicas basais dos grupos EE funcional e controle estão apresentadas na Tabela 1. Os dois grupos eram semelhantes em peso, altura, IMC, FEVE, gênero, classe funcional da New York Heart Association, etiologia e medicamentos. O grupo EE funcional tinha uma idade significativamente maior que o grupo controle.

**Tabela 1.** Características físicas basais dos pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>EE Funcional (n=15)</b>	<b>Controle (n=15)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	54±2	49± 2	0,05
<b>Peso (kg)</b>	68± 3	63± 3	0,24
<b>Altura (m)</b>	1,66± 0,01	1,68± 0,03	0,49
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25± 1	22± 1	0,07
<b>FEVE (%)</b>	22± 1	22± 1	0,94
<b>Gênero, n (%)</b>			
Masculino	14 (93%)	13(87%)	
Feminino	1 (7%)	2 (13%)	0,54
<b>Classe Funcional, n (%)</b>			
IV	15 (100%)	15 (100%)	1,00
<b>Etiologia, n (%)</b>			
Idiopática	3 (20%)	5 (33%)	0,41
Chagásica	4 (27%)	7 (47%)	0,26
Isquêmica	7 (47%)	3 (20%)	0,12
Hipertensiva	1 (7%)	0	0,3
<b>Medicamentos, n (%)</b>			
Betabloqueador	15 (100%)	13 (87%)	0,14
IECA/BRA	12 (80%)	13 (87%)	0,62
Diurético	14 (93%)	13 (87%)	0,54
Vasodilatador	9 (60%)	9 (60%)	1,00
Estatina	7 (47%)	5 (33%)	0,46
Digoxina	5 (33%)	1 (7%)	0,07
Anticoagulante	12 (80%)	13 (87%)	0,62
Antiagregante Plaquetário	5 (33%)	4 (27%)	0,70

EE= estimulação elétrica; IMC = índice de massa corpórea; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA = inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA= bloqueador dos receptores de angiotensina. Valores apresentados em média ± erro padrão.

#### 4.1.2 Parâmetros neurovasculares

Quando avaliamos os parâmetros neurovasculares, pudemos observar que ambos os grupos EE funcional e controle eram semelhantes em atividade nervosa simpática muscular por minuto e corrigida pela frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular no membro inferior, condutância vascular da perna e do antebraço (Tabela 2). O fluxo sanguíneo muscular do braço era maior no grupo controle.

**Tabela 2.** Parâmetros neurovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>EE Funcional (n=15)</b>	<b>Controle (n=15)</b>	<b>P</b>
<b>ANSM (disparos/min)</b>	49± 5	41± 3	0,26
<b>ANSM(disparos/100BC)</b>	61± 6	45± 4	0,06
<b>FSM perna(ml/min/100ml)</b>	0,88± 0,09	1,09± 0,10	0,12
<b>FSM braço(ml/min/100ml)</b>	1,43± 0,06	2,04± 0,19	0,05
<b>CVP (U)</b>	0,80± 0,10	0,89± 0,09	0,31
<b>CVA (U)</b>	1,30± 0,07	1,81± 0,19	0,12

EE= estimulação elétrica; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM = fluxo sanguíneo muscular; CVP = condutância vascular da perna; CVA = condutância vascular do antebraço. Valores apresentados em média ± erro padrão.

#### 4.1.3 Parâmetros hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos, nós não observamos diferença significativa entre os grupos EE funcional e controle em relação à frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média, débito cardíaco e volume

sistólico (Tabela 3). Com relação à capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos, verificamos que ambos os grupos eram semelhantes. Quando avaliamos a força muscular do quadríceps femoral, não observamos diferença significativa entre os grupos. E a qualidade de vida também foi semelhante entre os grupos.

**Tabela 3.** Parâmetros hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>EE Funcional (n=15)</b>	<b>Controle (n=15)</b>	<b>P</b>
<b>FC (bpm)</b>	83± 3	84± 5	0,94
<b>PAS (mmHg)</b>	111± 6	106±5	0,51
<b>PAD (mmHg)</b>	75± 3	69± 3	0,11
<b>PAM (mmHg)</b>	88± 3	81±3	0,21
<b>DC (l/min)</b>	4,1±0,4	4,4±0,3	0,67
<b>VS (ml/bat)</b>	52±6	52±4	0,99
<b>Tc6min (m)</b>	304±25	320±22	0,66
<b>Força muscular (kgf)</b>	13± 1	15 ± 2	0,52
<b>Qualidade de vida</b>	69± 5	70± 3	0,92

EE = estimulação elétrica; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; DC= débito cardíaco; VS= volume sistólico; Tc6min= teste de caminhada de seis minutos. Valores apresentados em média ± erro padrão.

#### **4.1.4 Avaliação bioquímica**

Com relação aos exames laboratoriais (Tabela 4), verificamos que o peptídeo natriurético tipo B (BNP), importante marcador de disfunção cardíaca, era semelhante entre os grupos. A proteína C reativa (PCR), importante marcador

inflamatório, era maior no grupo controle quando comparado ao grupo EE funcional. Em relação à avaliação da função renal, não observamos diferenças significativas entre os grupos na dosagem de creatinina, sódio, potássio, ureia e hemoglobina.

**Tabela 4.** Exames laboratoriais em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

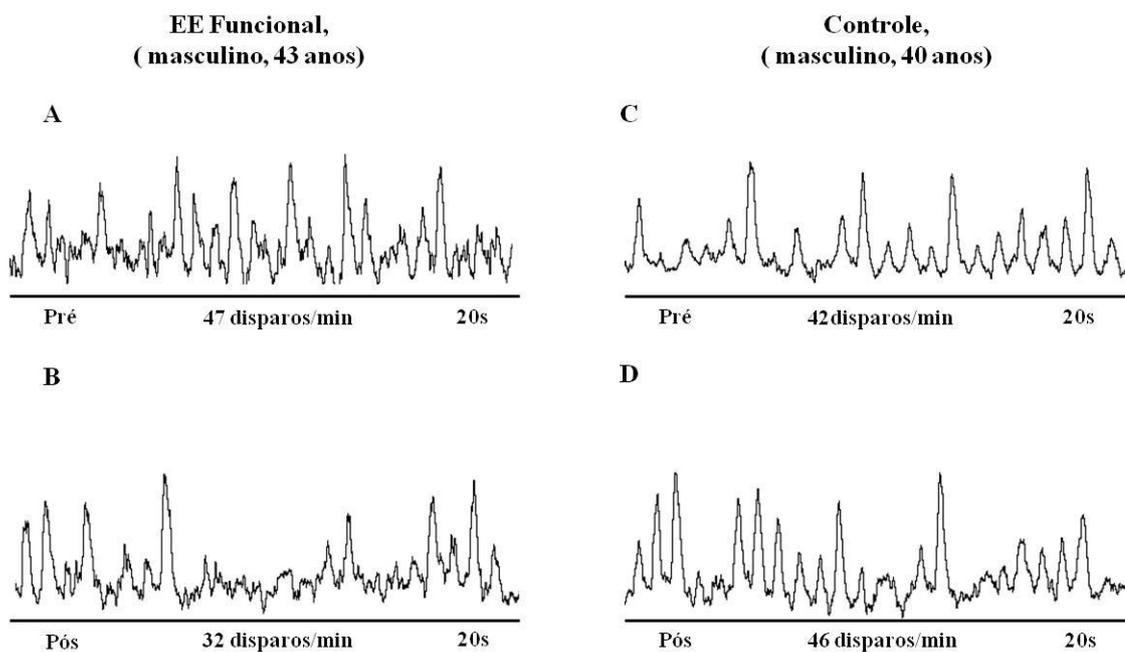
	<b>EE Funcional (n=15)</b>	<b>Controle (n=15)</b>	<b><i>P</i></b>
<b>BNP (pg/ml)</b>	1026 ± 157	929± 178	0,88
<b>PCR (mg/l)</b>	5,7 ± 1,0	15,3 ± 4,4	0,04
<b>Creatinina/soro (mg/dL)</b>	1,37±0,11	1,30±0,08	0,59
<b>Sódio/soro (mEq/L)</b>	136±1	135±1	0,33
<b>Potássio/soro (mEq/L)</b>	4,6±0,1	4,8±0,1	0,17
<b>Ureia/soro (mg/DL)</b>	62,1±6,6	71,3±6,7	0,34
<b>Hemoglobina (g/Dl)</b>	13,4±0,4	12,8±0,4	0,28

EE= estimulação elétrica; BNP = peptídeo natriurético tipo B; PCR = proteína C reativa. Valores apresentados em média ± erro padrão

## **4.2 Efeitos da Estimulação Elétrica**

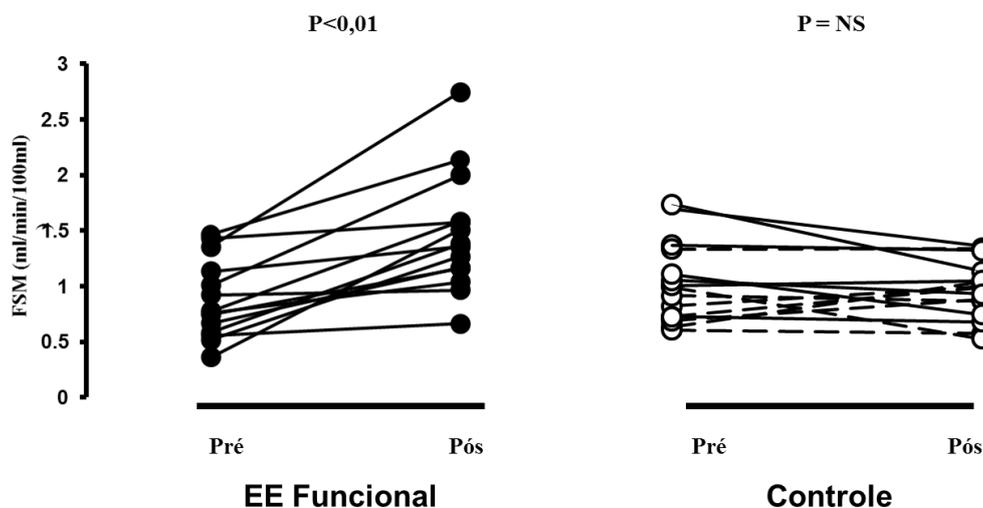
### ***4.2.1 Parâmetros neurovasculares, capacidade funcional e qualidade de vida***

Na tabela 5 estão apresentados os parâmetros neurovasculares, de capacidade funcional e qualidade de vida. Pudemos observar que após 10 dias de protocolo, a estimulação elétrica de baixa frequência provocou redução significativa nos níveis de atividade nervosa simpática muscular por minuto e corrigida pela frequência cardíaca nos pacientes com insuficiência cardíaca do grupo EE funcional. Ao contrário, não foi evidenciada nenhuma alteração nesses parâmetros nos pacientes do grupo controle. A comparação entre os grupos mostrou que a atividade nervosa simpática era significativamente menor no grupo com EE funcional. Na figura 8 são mostrados os traçados de atividade nervosa simpática de um paciente submetido à EE funcional e um paciente controle.



**Figura 8.** Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em paciente submetido a estimulação elétrica de baixa frequência (EE Funcional, painel A e B) e grupo controle ( Controle, painel C e D).

O fluxo sanguíneo muscular no membro inferior e no membro superior e a condutância vascular na perna e no antebraço tiveram um aumento significativo no grupo EE funcional, o que não aconteceu no grupo controle (Tabela 5, Figura 9). A comparação entre os grupos mostrou que a mudança no fluxo sanguíneo muscular no membro inferior e no membro superior era significativamente maior no grupo submetido à EE funcional.



**Figura 9.** Fluxo sanguíneo muscular no membro inferior (FSM) em pacientes submetidos à estimulação elétrica funcional (EE Funcional, n=14) e grupo controle (n=15).

Neste estudo, nós avaliamos a capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca por meio do teste de caminhada de seis minutos. Após o tratamento com EE funcional, pudemos observar um aumento significativo na distância percorrida em ambos os grupos, porém esse aumento foi mais expressivo no grupo EE funcional. A comparação entre os dois grupos mostrou que o aumento na distância percorrida no grupo com EE funcional foi maior que no grupo controle.

Com relação à força muscular do quadríceps femoral, foi observado um aumento significativo em ambos os grupos. Quando fizemos a comparação entre os dois grupos, observamos o aumento no grupo EE funcional era mais evidenciado que no grupo controle. Outro resultado importante do estudo é o obtido na qualidade de vida. Nós verificamos melhora significativa em ambos os grupos. No entanto, a melhora foi mais expressiva no grupo EE funcional quando comparado ao grupo controle.

**Tabela 5.** Efeitos da estimulação elétrica em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>	<b>Δ</b>
<b>ANSM (disparos/min)</b>			
EE Funcional	49± 5	35±5*	-14±3†
Controle	41±3	41±5	-1±4
<b>ANSM(disparos/100BC)</b>			
EE Funcional	61± 6	49±7*	-12±4†
Controle	45±4	49±5	4±5
<b>FSM perna(ml/min/100ml)</b>			
EE Funcional	0,88± 0,09	1,47±0,14*	0,59±0,11†
Controle	1,09±0,10	1,03±0,07	-0,07±0,07
<b>FSM braço(ml/min/100ml)</b>			
EE Funcional	1,43± 0,06	2,06± 0,12*	0,64±0,12†
Controle	2,04±0,19	1,68±0,14	-0,36±0,19
<b>CVP (U)</b>			
EE Funcional	0,80± 0,10	1,37± 0,19*	0,57±0,14†
Controle	0,89±0,09	0,84±0,06	-0,05±0,07
<b>CVA (U)</b>			
EE Funcional	1,30± 0,07	1,89± 0,15*	0,59±0,14†
Controle	1,81±0,19	1,42±0,11	-0,39±0,21
<b>Tc6min (m)</b>			
EE Funcional	304±25	436±26*	132±9†
Controle	320±22	358±22*	38±5
<b>Força muscular (kgf)</b>			
EE Funcional	13± 1	21±2*	8±1†
Controle	15±2	16±2*	1±1
<b>Qualidade de vida</b>			
EE Funcional	69± 5	26±3*	-43±4†
Controle	70±3	45±3*	-25±4

EE= estimulação elétrica; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM = fluxo sanguíneo muscular; CVP = condutância vascular da perna; CVA = condutância vascular do antebraço; Tc6min= teste de caminhada de seis minutos. Valores apresentados em média ± erro padrão. \*= diferença dentro do grupo, p<0,05; †= diferença entre os grupos, p<0,05.

#### 4.2.2 Parâmetros hemodinâmicos

Na tabela 6, estão apresentados os dados referentes à frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco e volume sistólico. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos após o tratamento com estimulação elétrica em nenhum dos grupos estudados.

**Tabela 6.** Efeito da estimulação elétrica nos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>	<b>Δ</b>
<b>FC (bpm)</b>			
EE Funcional	83± 3	76±2	-7±2
Controle	84±5	80±3	-4±4
<b>PAS (mmHg)</b>			
EE Funcional	111± 6	119±6	8±3
Controle	106±5	107±3	1±3
<b>PAD (mmHg)</b>			
EE Funcional	75± 3	74±4	-0,2±3,4
Controle	69±3	68±2	-1,0±2,4
<b>PAM (mmHg)</b>			
EE Funcional	88± 3	90±4	2,4±3,2
Controle	81±3	81±2	0,0±2,4
<b>DC (l/min)</b>			
EE Funcional	4,1± 0,4	4,2±0,5	0,1±0,4
Controle	4,4±0,3	4,6±0,3	0,3±0,3
<b>VS (ml/bat)</b>			
EE Funcional	52± 6	58±6	6±4
Controle	52±4	60±4	8±5

EE = estimulação elétrica; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; DC= débito cardíaco; VS= volume sistólico. Valores apresentados em média ± erro padrão.

### 4.2.3 Parâmetros Bioquímicos

A estimulação elétrica não alterou de forma significativa os parâmetros sanguíneos relacionados aos níveis de BNP, PCR, creatinina, sódio, potássio, uréia e hemoglobina em nenhum dos grupos estudados (Tabela 7).

**Tabela 7.** Efeito da estimulação elétrica funcional nos parâmetros sanguíneos em pacientes com insuficiência cardíaca, selecionados para serem submetidos à estimulação elétrica funcional e grupo controle.

	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>	<b>Δ</b>
<b>BNP (pg/ml)</b>			
EE Funcional	1026±157	1003±177	-23±144
Controle	929±178	978±284	49±182
<b>PCR (mg/l)</b>			
EE Funcional	5,7±1,06	6,0±3,4	0,2±3,6
Controle	15,3±4,4	8,5±1,9	-7,7±3,2
<b>Creatinina/soro ( mg/dL)</b>			
EE Funcional	1,37± 0,11	1,41± 0,12	0,04
Controle	1,30± 0,08	1,29± 0,10	-0,01
<b>Sódio/soro (mEq/L)</b>			
EE Funcional	136± 1	137±1	0,7±0,9
Controle	135±1	135±1	-0,3±1,0
<b>Potássio/soro (mEq/L)</b>			
EE Funcional	4,6± 0,1	4,8±0,1	0,2±0,1
Controle	4,8±0,1	4,7±0,1	-0,1±0,1
<b>Ureia/soro (mg/DL)</b>			
EE Funcional	62,1±6,6	62,9±6,5	0,8±5,8
Controle	71,3±6,7	68,5±6,5	-2,9±3,5
<b>Hemoglobina (g/Dl)</b>			
EE Funcional	13,4±0,4	12,8±0,4	-0,6±0,2
Controle	12,8±0,4	13,0±0,5	0,2±0,5

EE= estimulação elétrica; BNP = peptídeo natriurético tipo B; PCR = proteína C reativa. Valores apresentados em média ± erro padrão.

## 5. Discussão

A inatividade física prolongada na fase hospitalar é um sério problema no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. Ela gera complicações, como osteoporose por desuso<sup>63</sup>, perda de força muscular periférica<sup>64</sup> e respiratória<sup>65</sup> e, sobretudo, piora na capacidade funcional e intolerância a esforços mínimos, como aqueles relacionados às atividades da vida diária<sup>66</sup>.

Alguns estudos mostram que até períodos curtos de inatividade física provocam alterações fisiológicas. Suesada e colaboradores<sup>67</sup> verificaram diminuição na função e força muscular respiratória, na força muscular esquelética e na tolerância ao esforço físico ao após cinco dias de hospitalização, em pacientes internados para investigação diagnóstica ou avaliação pré-operatória. Estes investigadores descreveram perda de 1,3% na força muscular a cada dia de hospitalização. Portanto, estratégias para atenuar os efeitos da inatividade física no paciente com insuficiência cardíaca na fase hospitalar são de grande interesse nos dias atuais.

Ao longo dos últimos anos, a estimulação elétrica muscular vem sendo utilizada no tratamento de atrofia muscular por desuso em indivíduos saudáveis e com distúrbios neuromusculares<sup>68</sup>. Mais recentemente, essa técnica foi introduzida no tratamento adjuvante de pacientes com insuficiência cardíaca na fase ambulatorial<sup>14, 36, 37, 41, 56, 69</sup>. Esta intervenção melhora a força muscular<sup>14, 55</sup>, a capacidade funcional<sup>49, 50, 69</sup> e o fluxo sanguíneo muscular<sup>14</sup>. Os resultados do nosso estudo ampliam os conhecimentos sobre a estimulação elétrica muscular no tratamento não farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca, na fase intra-hospitalar. A estimulação elétrica muscular de baixa frequência nos membros

inferiores, em pacientes hospitalizados para tratamento da insuficiência cardíaca: 1) diminui a atividade nervosa simpática muscular, 2) aumenta o fluxo sanguíneo muscular e 3) aumenta a força muscular e a capacidade funcional.

A exacerbação neuro-humoral é uma característica marcante na insuficiência cardíaca<sup>70</sup>. Pacientes com insuficiência cardíaca têm níveis plasmáticos de catecolaminas elevados<sup>71</sup>, atividade nervosa simpática muscular aumentada<sup>72</sup> e sistema renina-angiotensina exacerbado<sup>73</sup>. Estudos anteriores mostram também que a atividade nervosa simpática muscular está diretamente relacionada ao grau de disfunção do ventrículo esquerdo<sup>25, 28, 72</sup>. Além disso, a atividade nervosa simpática muscular está associada ao mau prognóstico no paciente com insuficiência cardíaca<sup>21</sup>. Portanto, a diminuição da atividade nervosa simpática é uma das principais metas no tratamento da insuficiência cardíaca. Esta modificação autonômica pode ser alcançada com intervenção medicamentosa pela administração de  $\beta$ -bloqueadores<sup>74</sup>, terapia de ressincronização cardíaca<sup>75</sup> e treinamento físico<sup>34</sup>. Recentemente, Labrunè e colaboradores<sup>76</sup> observaram a redução na atividade nervosa simpática após uma sessão aguda de estimulação elétrica de baixa frequência em pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados do presente estudo estendem esse conhecimento. O fortalecimento dos membros inferiores com estimulação elétrica muscular de baixa frequência durante o período de internação hospitalar, para compensação da insuficiência cardíaca, diminui significativamente a atividade nervosa simpática em pacientes portadores dessa síndrome.

A relevância clínica da ativação nervosa simpática na insuficiência cardíaca é demonstrada num estudo clássico em que os níveis de catecolaminas determinavam o

prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca<sup>71</sup>. Mais recentemente, o nosso grupo mostrou que a atividade nervosa simpática muscular é preditora independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>21</sup>. Isto é, pacientes com atividade nervosa simpática muscular maior que 49 disparos por minuto apresentam mortalidade de aproximadamente 50% em um ano<sup>21</sup>, enquanto pacientes com atividade nervosa simpática muscular menor que 49 disparos por minuto apresentam mortalidade de 10% no mesmo período. Qual é significado dos nossos achados em relação a esses conhecimentos? A redução na atividade nervosa simpática através da estimulação elétrica muscular é sugestiva de que essa intervenção não medicamentosa pode influenciar o prognóstico do paciente com insuficiência cardíaca.

Os mecanismos envolvidos na diminuição da atividade nervosa simpática na insuficiência cardíaca estão fora do escopo do nosso estudo. Entretanto, por analogia aos resultados encontrados com o treinamento físico convencional em que a contração muscular ocorre por controle voluntário, poderia levar alguém a concluir que a diminuição na atividade nervosa simpática após 10 dias de fortalecimento dos membros inferiores por contração muscular involuntária se deve à redução na sensibilidade dos mecanorreceptores na musculatura esquelética. Estudo recente do nosso grupo mostrou diminuição na sensibilidade do controle mecanorreflexo muscular que regula a atividade nervosa simpática após um período de quatro meses de treinamento físico<sup>77</sup>. Outras possibilidades são a melhora na sensibilidade no controle barorreflexo arterial e a diminuição na sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos. Alguns estudos envolvendo o treinamento físico mostram melhora na sensibilidade barorreflexa arterial<sup>78-80</sup> e diminuição da hipersensibilidade do

quimiorreflexo<sup>81, 82</sup> que controlam a atividade nervosa simpática muscular. No entanto, se esses controles reflexos autonômicos também são modificados pela estimulação elétrica muscular não é conhecido, mas sem dúvida representam tópicos de grande interesse para futuras investigações.

É legítimo imaginar que a diminuição na atividade nervosa simpática provocada pela estimulação elétrica contribuiu para a melhora no fluxo sanguíneo muscular. Sabe-se que atividade nervosa simpática é responsável, em grande parte, pelo estado de vasoconstrição periférica na insuficiência cardíaca<sup>8, 18</sup>. Evidência para essa afirmação está no fato de que o bloqueio dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos aumenta significativamente o fluxo sanguíneo no antebraço<sup>83</sup> e a resposta vasodilatadora muscular endotélio-dependente durante a reação de defesa e o exercício físico, em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>83, 84</sup>. É claro que nós não podemos afastar a possibilidade de que a estimulação elétrica muscular melhorou, também, a função endotelial. A contração muscular repetida ao longo do tempo aumenta o fluxo sanguíneo no leito vascular periférico, o que provoca liberação de óxido nítrico e prostaciclina<sup>14, 56, 85</sup>, que são potentes vasodilatadores. Além disso, a tensão de cisalhamento induzida pelo aumento do fluxo influencia diretamente a expressão de substâncias bioativas que influenciam o remodelamento vascular e a auto-regulação de enzimas antioxidativas, o que atenua a degradação de óxido nítrico pelos radicais livres<sup>14, 86, 87</sup>.

O aumento de fluxo sanguíneo no antebraço, após o período de estimulação elétrica muscular, tem implicações clínicas. O prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca está diretamente relacionado ao fluxo sanguíneo muscular medido no antebraço<sup>21</sup>. Pacientes com fluxo sanguíneo menor que 1,87ml/min/100ml

têm uma taxa de mortalidade próxima a 50% em um ano. Esta taxa é significativamente menor nos pacientes com fluxo sanguíneo muscular maior que 1,87ml/min/100ml. Portanto, é possível propor que a melhora de fluxo muscular encontrada no presente estudo contribui para um melhor prognóstico no paciente que sofre de insuficiência cardíaca.

Outro achado de muito interesse no nosso estudo é o aumento de força do músculo quadríceps femoral após 10 dias de protocolo de estimulação elétrica de baixa frequência. Resultados semelhantes foram verificados em pacientes com insuficiência cardíaca, em fase ambulatorial<sup>14, 15, 55, 88</sup>. Essa resposta pode ser explicada por mudanças na regulação e recrutamento de unidades motoras<sup>14</sup> ou mudanças na própria estrutura muscular. Há relatos de que a estimulação elétrica aumenta o número de fibras musculares oxidativas<sup>45, 46</sup>, a expressão de miosina isoforma lenta e enzimas oxidativas<sup>36</sup>, o volume mitocondrial<sup>47</sup>, aumento da neoangiogênese e densidade capilar<sup>42, 89</sup>.

O aumento na capacidade funcional e na tolerância aos esforços são marcadores de melhora clínica em pacientes com insuficiência cardíaca. No presente estudo, nós verificamos que a estimulação elétrica melhorou o desempenho físico, sobretudo no paciente submetido à estimulação elétrica funcional. Um estudo recente mostrou melhora na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos após 16 dias de fortalecimento dos membros inferiores com estimulação elétrica, em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca<sup>90</sup>. Outros investigadores verificaram resultados semelhantes após algumas semanas de tratamento com estimulação elétrica em pacientes em fase ambulatorial<sup>14, 36, 50, 56, 69</sup>. Estes resultados foram confirmados numa meta análise<sup>91</sup> em que o tratamento com estimulação

elétrica aumentou a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e a força muscular, semelhantes aos resultados obtidos com o treinamento físico aeróbico convencional. Este é um resultado importante na medida em que a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos é um preditor independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>10</sup>. Além disso, essas mudanças fisiológicas provocadas pela estimulação elétrica muscular são indícios de que houve melhora na miopatia esquelética, isto é, uma marca da insuficiência cardíaca.

Embora a melhora no escore de qualidade de vida tenha sido observada em ambos os grupos estudados, ela foi mais expressiva no grupo submetido à estimulação elétrica funcional. Resultados semelhantes foram verificados por outros investigadores<sup>56, 92</sup>. Eles observaram que a estimulação elétrica funcional melhorou a qualidade de vida de pacientes na fase ambulatorial. A novidade do nosso estudo é a melhora na qualidade de vida do paciente na fase intra-hospitalar. Essa resposta pode ser devida ao aumento na capacidade funcional e na força muscular.

Alguém poderia ficar surpreso com a ausência de resposta nos parâmetros hemodinâmicos após a estimulação elétrica de baixa frequência nos membros inferiores. A pressão arterial e frequência cardíaca de repouso permaneceram inalteradas após a estimulação elétrica por 10 dias. Outros autores encontraram resultados semelhantes<sup>14, 49, 88</sup>. Este comportamento pode ser explicado pela sobrecarga de medicamentos que esses pacientes estavam submetidos. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona,  $\beta$ -bloqueadores e diuréticos são a base do tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. Todos eles podem influenciar os níveis de pressão arterial e a frequência cardíaca.

A estimulação elétrica funcional também não alterou os níveis plasmáticos de biomarcadores sanguíneos. Os níveis de BNP e PCR, importantes marcadores de disfunção cardíaca e processo inflamatório, respectivamente, não foram alterados por essa intervenção. Karavidas e colaboradores<sup>93</sup> observaram redução nos níveis de BNP após seis semanas de tratamento com estimulação elétrica, em pacientes clinicamente estáveis. A aparente contradição entre esses estudos pode ser explicada pelo estado clínico dos pacientes. Nós estudamos pacientes com insuficiência cardíaca no período em que estavam hospitalizados para controle da síndrome, enquanto os outros autores investigaram pacientes com insuficiência cardíaca em estado clínico considerado estável.

### **5.1. Limitação do Estudo**

Existem algumas limitações em nosso estudo que precisam ser destacadas. O estado clínico instável dos pacientes durante o período de estudo pode ter influenciado a consistência interna de nossa investigação. Essa condição impediu que manobras fisiológicas fossem realizadas, o que poderia ajudar na interpretação dos dados e na obtenção de outras informações relacionadas à modulação neurovascular nesses pacientes. O estudo de parâmetros moleculares, por meio da biopsia muscular, poderia esclarecer se a melhora na capacidade funcional após a estimulação elétrica muscular se deveu à melhora na miopatia esquelética. Alternativamente, se existe associação entre a diminuição na vasoconstrição muscular, nas alterações na musculatura esquelética, na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes submetidos à estimulação elétrica funcional.

## 5.2. Perspectivas

A estimulação elétrica muscular de baixa frequência representa uma alternativa importante no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca durante o período de internação hospitalar para melhora do estado clínico decorrente da síndrome. Ela modifica parâmetros que são considerados de risco para o paciente, sobretudo a atividade nervosa simpática e a vasoconstrição periférica, que têm implicações na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, a estimulação elétrica muscular minimiza os efeitos da inatividade física prolongada, relacionados à perda de força muscular e, sobretudo, à intolerância aos esforços, com claras implicações na qualidade de vida do paciente com insuficiência cardíaca. E, adicionalmente, melhora a qualidade de vida desses pacientes na fase intra-hospitalar.

## **6. Conclusões**

A estimulação elétrica muscular é uma intervenção segura que melhora o controle neurovascular, a vasoconstrição muscular, a capacidade funcional e a qualidade de vida, em pacientes internados para tratamento da insuficiência cardíaca. Estes achados reforçam a importância dessa intervenção no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca na fase intra-hospitalar para compensação da síndrome.

## **7. Anexo**

**Anexo A.** Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Tradução para o Português)

**Durante o Último Mês seu Problema Cardíaco o Impediu de Viver como Você Queria Por Quê?**

1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas;
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia;
3. Tornando sua caminhada e subida de escada difícil;
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil;
5. Tornando suas saídas de casa difícil;
6. Tornando difícil dormir bem a noite;
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difíceis;
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil;
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difíceis;
10. Tornando sua atividade sexual difícil;
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta;
12. Causando falta de ar;
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia;
14. Obrigando você a ficar hospitalizado;
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos;
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações;
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos;

18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida;
19. Fazendo você se preocupar;
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas;
21. Fazendo você sentir-se deprimido.

***Respostas***

**Não=0**

**Muito pouco=1**

**Pouco=2**

**Mais ou Menos=3**

**Muito=4**

**Excessivo=5**

## 8. Referências

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-52.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
4. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877-89.
  5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.
  6. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz F, Guimaraes GV, Montera Vdos S, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GE, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simoes MV, Castro RB, Salemi VM, Villacorta Junior H, Vila JH, Simoes R, Albanesi F, Montera MW. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:3-70.
  7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104:2996-3007.

8. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1092-102.
9. Hulsmann M, Quittan M, Berger R, Crevenna R, Springer C, Nuhr M, Mortl D, Moser P, Pacher R. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:101-7.
10. Curtis JP, Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. The association of 6-minute walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:9-14.
11. Green P, Lund LH, Mancini D. Comparison of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for predicting prognosis in women versus men. *Am J Cardiol*. 2007;99:399-403.
12. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghide M, Adams KF, Jr., Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:987-93.
13. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110 Suppl 7A:37S-46S.
14. Dobsak P, Novakova M, Siegelova J, Fiser B, Vitovec J, Nagasaka M, Kohzuki M, Yambe T, Nitta S, Eicher JC, Wolf JE, Imachi K. Low-

- frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2006;70:75-82.
15. Jancik J DP, Eicher J-C, Várnayová L, Kozantová L, Siegelová J, Svacinová H , Placheta P, Toman J. Increase in muscle strength after low-frequency electrical stimulation in chronic heart failure. *Scripta Medica*. 2003;76:285-90.
  16. Bacurau AV, Jardim MA, Ferreira JC, Bechara LR, Bueno CR, Jr., Albaloureiro TC, Negrao CE, Casarini DE, Curi R, Ramires PR, Moriscot AS, Brum PC. Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106:1631-40.
  17. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*. 2000;102:IV14-23.
  18. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107:1210-25.
  19. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:429-35.
  20. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, Rotta DR, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:630-6.

21. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrao CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302-7.
22. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol.* 1992;69:523-31.
23. Modesti PA, Polidori G, Bertolozzi I, Vanni S, Cecioni I. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure. *Heart.* 2004;90:30-6.
24. Tanaka H, Davy KP, Seals DR. Cardiopulmonary baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity is preserved with age in healthy humans. *J Physiol.* 1999;515 ( Pt 1):249-54.
25. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD. Neurohumoral stimulation. *Heart Fail Clin.* 2012;8:87-99.
26. Middlekauff HR, Chiu J, Hamilton MA, Fonarow GC, Maclellan WR, Hage A, Moriguchi J, Patel J. Cyclooxygenase products sensitize muscle mechanoreceptors in humans with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H1956-62.
27. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009;32:637-47.

28. Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1286-92.
29. Vescovo G, Zennaro R, Sandri M, Carraro U, Leprotti C, Ceconi C, Ambrosio GB, Dalla Libera L. Apoptosis of skeletal muscle myofibers and interstitial cells in experimental heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:2449-59.
30. Rossi P. Physical training in patients with congestive heart failure. *Chest*. 1992;101:350S-3S.
31. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med*. 2005;35:1085-103.
32. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992;85:2119-31.
33. Pliquet RU, Cornish KG, Patel KP, Schultz HD, Peuler JD, Zucker IH. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;95:1883-8.
34. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854-60.

35. de Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, Middlekauff H, Negrao CE, Pereira Barretto AC. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:851-5.
36. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25:136-43.
37. Casillas JM, Gremeaux V, Labrunee M, Troigros O, Laurent Y, Deley G, Eicher JC. Low-frequency electromyostimulation and chronic heart failure. *Ann Readapt Med Phys.* 2008;51:461-72.
38. Corra U, Mezzani A. Moving towards non-moving training in chronic heart failure: is electrical stimulation a surrogate for exercise in reversing skeletal muscle abnormalities? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:234-5.
39. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:80-6.
40. Paillard T. Combined application of neuromuscular electrical stimulation and voluntary muscular contractions. *Sports Med.* 2008;38:161-77.
41. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant MF, Grassi B, Casillas JM. Neuromuscular adaptations to low-frequency stimulation training in a patient with chronic heart failure. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:502-9.
42. Pette D, Vrbova G. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Muscle Nerve.* 1999;22:666-77.

43. Pournizam M, Andrews BJ, Baxendale RH, Phillips GF, Paul JP. Reduction of muscle fatigue in man by cyclical stimulation. *J Biomed Eng.* 1988;10:196-200.
44. Romero JA, Sanford TL, Schroeder RV, Fahey TD. The effects of electrical stimulation of normal quadriceps on strength and girth. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14:194-7.
45. Brown MD, Cotter MA, Hudlicka O, Vrbova G. The effects of different patterns of muscle activity on capillary density, mechanical properties and structure of slow and fast rabbit muscles. *Pflugers Arch.* 1976;361:241-50.
46. Brownson C, Isenberg H, Brown W, Salmons S, Edwards Y. Changes in skeletal muscle gene transcription induced by chronic stimulation. *Muscle Nerve.* 1988;11:1183-9.
47. Salmons S, Gale DR, Sreter FA. Ultrastructural aspects of the transformation of muscle fibre type by long term stimulation: changes in Z discs and mitochondria. *J Anat.* 1978;127:17-31.
48. Hudlicka O, Brown M, Cotter M, Smith M, Vrbova G. The effect of long-term stimulation of fast muscles on their blood flow, metabolism and ability to withstand fatigue. *Pflugers Arch.* 1977;369:141-9.
49. Maillefert JF EJ, Cottin Y, Moreau D, Walker P, Louis P, Brunotte F, Didier JP, Wolf JE, Casillas JM. Tolérance locale et cardio-vasculaire d'une séance de stimulation électrique des muscles des membres inférieurs chez les patients insuffisants cardiaques. *Ann Readapt Med Phys.* 1997;40:561-5.
50. Deley G, Eicher JC, Verges B, Wolf JE, Casillas JM. Do low-frequency electrical myostimulation and aerobic training similarly improve performance

in chronic heart failure patients with different exercise capacities? *J Rehabil Med.* 2008;40:219-24.

51. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, Dunn JF, Stratton J, Kemp GJ, Radda GK, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1101-6.
52. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003331.
53. Dobsak P, Novakova M, Fiser B, Siegelova J, Balcarkova P, Spinarova L, Vitovec J, Minami N, Nagasaka M, Kohzuki M, Yambe T, Imachi K, Nitta S, Eicher JC, Wolf JE. Electrical stimulation of skeletal muscles. An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *Int Heart J.* 2006;47:441-53.
54. Banerjee P, Caulfield B, Crowe L, Clark AL. Prolonged electrical muscle stimulation exercise improves strength, peak VO<sub>2</sub>, and exercise capacity in patients with stable chronic heart failure. *J Card Fail.* 2009;15:319-26.
55. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, Paternostro T, Resch KL, Pacher R, Fialka-Moser V. 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;80:206-14; quiz 15-6, 24.
56. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, Farmakis D, Zacharoulis A, Fotiadis I, Matsakas E. Functional

- electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:592-7.
57. Pulz C, Diniz RV, Alves AN, Tebexreni AS, Carvalho AC, de Paola AA, Almeida DR. Incremental shuttle and six-minute walking tests in the assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Can J Cardiol.* 2008;24:131-5.
58. Guimaraes GV, Carvalho VO, Bocchi EA. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63:201-6.
59. Wallin BG. *Assessment of sympathetic mechanisms from recordings of postganglionic efferent nerve traffic.* In: Hainsworth E, Mark AL. *Cardiovascular reflex control in health and disease.*; 1993. p.137-64.
60. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H469-75.
61. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H974-82.
62. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:39-44.

63. Smith SM, Nillen JL, Leblanc A, Lipton A, Demers LM, Lane HW, Leach CS. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3584-91.
64. Muller EA. Influence of training and of inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970;51:449-62.
65. Corcoran PJ. Use it or lose it--the hazards of bed rest and inactivity. *West J Med.* 1991;154:536-8.
66. Hirsch CH, Sommers L, Olsen A, Mullen L, Winograd CH. The natural history of functional morbidity in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:1296-303.
67. Suesada MM, Martins MA, Carvalho CR. Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:455-62.
68. Hainaut K, Duchateau J. Neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise. *Sports Med.* 1992;14:100-13.
69. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petidant MF, Salmi-Belmioub S, Grassi B, Casillas JM. Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:226-33.
70. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13:51-60.
71. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311:819-23.

72. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation*. 1986;73:913-9.
73. Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, Ferreira-Filho JC, Salemi VM, Fernandes FB, Casarini DE, Brum PC, Rossoni LV, de Oliveira EM, Negrao CE. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. *PLoS One*. 2014;9:e98012.
74. De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, Soufen HN, Tirone AP, Barretto AC, Brum PC, Middlekauff HR, Negrao CE. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2004;10:496-502.
75. Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negrao CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, Kuniyoshi FH, Laterza MC, Nishioka SA, Costa R, Tamaki WT, Crevelari ES, Peixoto Gde L, Ramires JA, Kalil R. Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:11-8.
76. Labrunee M, Despas F, Marque P, Guiraud T, Galinier M, Senard JM, Pathak A. Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study). *PLoS One*. 2013;8:e79438.
77. Antunes-Correa LN, TS; Groehs, RV; Fernandes, T; Alves, MJN; Rondon, MU; Oliveira, P; Mady, C; Almeida, D; Lima, M; Mathias, W; Brum, PC; Rossoni, LV; Oliveira, EM; Middlekauff, HR; Negrao, CE. Exercise Training

- Improves Muscle Mechano and Metaboreflex Sensitivity in Heart Failure Patients. *Circulation* 2013;128:A16177.
78. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation*. 2000;102:1854-62.
79. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;104:616-24.
80. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MU, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrao CE. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H2801-6.
81. Li YL, Ding Y, Agnew C, Schultz HD. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:782-90.
82. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5:45-56.
83. Nazare Nunes Alves MJ, dos Santos MR, Nobre TS, Martinez DG, Pereira Barretto AC, Brum PC, Rondon MU, Middlekauff HR, Negrao CE. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. *Hypertension*. 2012;60:669-76.
84. Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle

- vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H593-9.
85. Hecker M, Mulsch A, Bassenge E, Busse R. Vasoconstriction and increased flow: two principal mechanisms of shear stress-dependent endothelial autacoid release. *Am J Physiol*. 1993;265:H828-33.
86. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;43:562-71.
87. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, Miche E, Bohm M, Nickenig G. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004;109:220-6.
88. Quittan M, Sochor A, Wiesinger GF, Kollmitzer J, Sturm B, Pacher R, Mayr W. Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation. *Artif Organs*. 1999;23:432-5.
89. Pette D, Vrbova G. Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1992;120:115-202.
90. de Araujo CJ, Goncalves FS, Bittencourt HS, dos Santos NG, Mecca Junior SV, Neves JL, Fernandes AM, Aras Junior R, dos Reis FJ, Guimaraes AC, Rodrigues Junior Ede S, Carvalho VO. Effects of neuromuscular electrostimulation in patients with heart failure admitted to ward. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:124.

91. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, Plentz RD. 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;17:254-60.
92. Harris S, LeMaitre JP, Mackenzie G, Fox KA, Denvir MA. A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:871-8.
93. Karavidas A, Parissis J, Arapi S, Farmakis D, Korres D, Nikolaou M, Fotiadis J, Potamitis N, Driva X, Paraskevaidis I, Matsakas E, Filippatos G, Kremastinos DT. 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;10:709-13.