

## ARTIGO ORIGINAL

## Um Protocolo mais Simples de Eletroestimulação Neuromuscular Periférica Melhora a Capacidade Funcional de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

*A Simpler and Shorter Neuromuscular Electrical Stimulation Protocol Improves Functional Status and Modulates Inflammatory Profile in Patients with End-Stage Congestive Heart Failure*

Maria Carolina Basso Sacilotto, Carlos Fernando Ramos Lavagnoli, Lindemberg Mota Silveira-Filho, Karlos Alexandre de Souza Vilarinho, Elaine Soraya Barbosa de Oliveira, Daniela Diógenes de Carvalho, Pedro Paulo Martins de Oliveira, Otávio Rizzi Coelho-Filho, Orlando Petrucci Junior

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Estimulação elétrica neuromuscular (EENM) utilizando protocolo de estimulação por 5 dias/semana durante 8 semanas tem sido usada como opção de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) incapazes de tolerar exercícios aeróbicos.

**Objetivo:** Nós avaliamos o impacto de um protocolo de EENM mais curto, utilizando uma corrente russa (CR) sobre a capacidade funcional, qualidade de vida (QV) e perfil inflamatório de pacientes com ICC em estágio final.

**Métodos:** Vinte e oito pacientes com ICC grave ( $53 \pm 11$  anos) foram randomizados em grupo tratamento (EENM) e grupo placebo. O grupo EENM foi submetido a tratamento com CR aplicada por 50 minutos no quadríceps, bilateralmente, duas vezes por semana, por 7 semanas. No grupo EENM a estimulação foi aplicada promovendo contração muscular visível e para o grupo placebo a aplicação da corrente não promoveu contração muscular. A distância no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e a pontuação de QV pelo Questionário *Minnesota Living with Cardiac Insufficiency* foram avaliadas antes, imediatamente após e um mês após a conclusão do protocolo aplicado. Os leucócitos periféricos foram obtidos para medir os níveis de expressão gênica de citocinas inflamatórias.

**Resultados:** O grupo EENM apresentou aumento na distância percorrida no TC6 ( $324 \pm 117$  vs  $445 \pm 100$  m;  $p = 0,02$ ) e QV ( $64 \pm 22$  versus  $45 \pm 17$ ;  $p < 0,01$ ) imediatamente após o programa de tratamento, mas não um mês após a conclusão do protocolo. Assim como, o aumento nos níveis de expressão de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 após a conclusão do protocolo.

**Conclusão:** O uso da EENM aplicada duas vezes por semana melhora a qualidade de vida e a capacidade funcional de pacientes com IC grave. Esta melhora clínica foi acompanhada pelo aumento da expressão gênica de algumas citocinas nos leucócitos periféricos. Este protocolo mais curto de EENM é capaz de produzir efeitos clínicos benéficos semelhantes a protocolos mais intensos e longos, bem como modular a resposta inflamatória. Este protocolo pode ser uma boa alternativa para pacientes com ICC grave e limitações na adesão ao protocolo. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):484-495)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca, Tolerância ao Exercício, Terapia por Estimulação Elétrica / efeitos adversos, Exercício, Reabilitação, Transplante de Coração.

### Abstract

**Background:** Neuromuscular electrical stimulation (NMES) using a stimulation wave for 5 days/week over 8 weeks has been used as a treatment option for congestive heart failure (CHF) patients who are unable to tolerate aerobic exercise.

**Objective:** We assessed the impact of a shorter NMES protocol using a Russian stimulation wave on the functional status, quality of life (QoL) and inflammatory profile of end-stage CHF patients.

**Methods:** Twenty-eight patients with end-stage CHF ( $53 \pm 11$  years) were randomized to the NMES or control group. Treatment was an NMES training program with Russian stimulation wave, applied for 50 minutes to both quadriceps femoral muscles twice weekly over seven weeks. The stimulation intensity was chosen to elicit muscle contractions in the NMES group and current input up to sensory threshold in the control group. Distance in the 6-minute walk test (6MWD) and QoL score by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire were evaluated before, immediately after and one month after NMES protocol completion. Peripheral leukocytes were obtained to measure the gene expression levels of inflammatory cytokines.

**Results:** The NMES group showed increases in the 6MWD ( $324 \pm 117$  vs.  $445 \pm 100$  m;  $p = 0.02$ ) and QoL score ( $64 \pm 22$  vs.  $45 \pm 17$ ;  $p < 0.01$ ) immediately but not 1 month after protocol completion, as well as increased gene expression levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 after protocol completion.

**Conclusion:** Using a shorter and fewer sessions NMES protocol improved the QoL score and functional class of severe CHF patients, and modulated the gene expression levels of some cytokines. This protocol might be a good alternative for patients with severe CHF and limitations in protocol adherence. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):484-495)

**Keywords:** Heart Failure; Exercise Tolerance; Electric Stimulation Therapy / adverse effects; Exercise; Rehabilitation; Heart Transplantation. (Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

**Correspondência:** Maria Carolina Basso Sacilotto

Avenida Arlindo Joaquim de Lemos, 865, Apto: 32. CEP: 13100450, Vila Lemos, Campinas, SP – Brasil  
E-mail: mariacarolinasacilotto@gmail.com; orlandopetrucci@gmail.com

## Introdução

A intolerância ao exercício é uma questão desafiadora para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (ICC)<sup>1,2</sup> que geralmente apresentam fadiga e dispneia. Os pacientes com ICC estável devem realizar protocolos de treinamento aeróbico para diminuir a fraqueza muscular causada pela inatividade, bem como, melhorar a capacidade funcional, a capacidade ao exercício e a qualidade de vida (QV).<sup>3-5</sup> No entanto, alguns pacientes são incapazes de realizar protocolos de treinamento convencional devido a intolerância ao exercício ou à sua relutância em participar de tais programas.<sup>2,6</sup> A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) tem sido uma terapia alternativa para o treinamento de pacientes com ICC e/ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com o objetivo de melhorar a capacidade funcional, a capacidade ao exercício, função endotelial e a QV.<sup>2,3,6-8</sup> Além disso, estudos demonstram que a EENM modula mediadores inflamatórios em pacientes com lesões da medula espinhal<sup>9</sup> e atletas após um período de corrida.<sup>10</sup> No entanto, os efeitos da EENM sobre os perfis inflamatórios de pacientes com ICC não estão bem documentados. Os protocolos de EENM comumente utilizados e descritos na literatura envolvem aplicação de 5 a 6 dias/semana por 6 a 8 semanas. Esses protocolos de maior duração e maior frequência de aplicação podem dificultar a aderência de pacientes mais graves com ICC ao tratamento, pois limitações inerentes à gravidade da doença podem os impedir de frequentar um ambulatório diariamente.<sup>2,3,7,8,11</sup> Muitos estudos demonstraram a aplicação da EENM em pacientes com ICC como treinamento muscular. Uma modalidade de EENM que pode ser utilizada é a corrente russa (CR), que envolve frequência de 2.500 Hz modulada em 50 Hz. Essa modalidade é efetiva para contração muscular e parece ser mais confortável aos pacientes em relação à outras utilizadas na prática da EENM.<sup>15,18,19</sup>

A CR foi relatada como mais confortável para o paciente durante a contração muscular. Vale a pena ressaltar que a CR por ser de média frequência, apresenta alcance de estímulo mais profundo e parece ser mais tolerável ao paciente em tratamento.<sup>20-22</sup>

As características particulares da CR podem aumentar a adesão do paciente ao protocolo EENM. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia de um

protocolo de EENM mais curto, aplicado duas vezes por semana por um período de 7 semanas, em pacientes com ICC grave nos seguintes parâmetros: capacidade funcional, QV e perfil inflamatório.

## Métodos

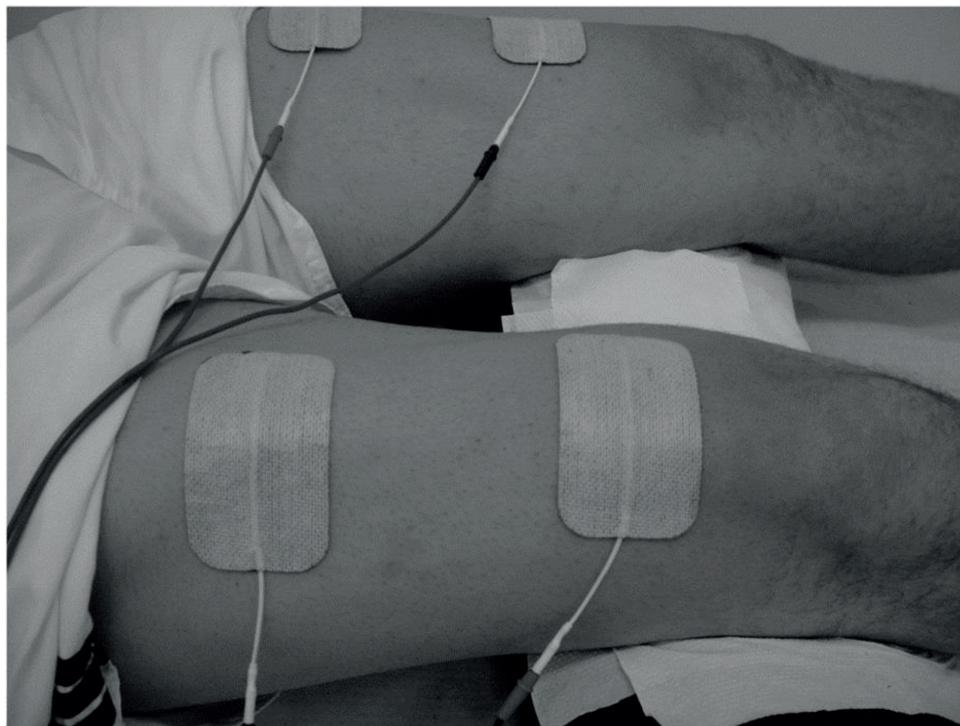
### Seleção do paciente

Este trabalho foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento de participação. Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam estar aguardando na lista de transplante cardíaco, classe funcional (NYHA) III ou IV, recebendo tratamento farmacológico otimizado e apresentar quadro clínico estável nos últimos 3 meses. Critérios de exclusão foram doença neurológica ou ortopédica que poderiam limitar a capacidade do paciente para realizar o teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Este estudo está registrado em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sob o número NCT02313714.

### Protocolo de EENM

Este estudo foi realizado no ambulatório de Cardiologia no HC-UNICAMP, com temperatura ambiente mantida entre 22 e 24°C. Para a realização do tratamento com a EENM foram posicionados eletrodos adesivos no quadríceps, sobre a face lateral superior do músculo quadríceps, 5 cm abaixo da dobra inguinal e 3 cm acima da borda superior da patela de ambas as extremidades inferiores (Figura 1).

No grupo EENM, o aparelho de eletroestimulação (Neurodyn 2000, Ibramed, Amparo, SP, Brasil) foi aplicado através da CR e ajustado aos seguintes parâmetros: frequência de pulso de 50 Hz, tempo de subida/descida de 2/2 segundos, respectivamente, e tempo de contração/relaxamento de 3/9 segundos, respectivamente. A intensidade da estimulação foi ajustada para conseguir uma contração visível e de acordo com a tolerância do doente. Para certificação de eficiência da estimulação foi certificado visualmente a ocorrência de contração visível. A partir desses níveis de contração e conforto do paciente, ajustamos níveis mais altos de intensidade e o nível mais alto de intensidade foi ajustado de acordo com a tolerância do paciente.<sup>23</sup>



**Figura 1** – Posicionamento dos eletrodos adesivos em quadríceps. Posicionados bilateralmente para aplicação da eletroestimulação.

Durante a EENM, os membros inferiores do paciente foram posicionados com uma leve flexão de joelho. No grupo placebo foi utilizada a mesma logística com posicionamento dos eletrodos e mesma configuração do aparelho de EENM, no entanto, a intensidade da estimulação foi abaixo do limiar de contração o paciente. Os pacientes de ambos os grupos foram avaliados semanalmente. O protocolo foi aplicado durante 50 minutos duas vezes por semana, quartas e sextas-feiras, durante 7 semanas.

#### **Distância no 6MWT (TC6)**

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 metros de comprimento no próprio hospital universitário. Os pacientes foram treinados e orientados a caminhar o mais rápido possível com encorajamento verbal. Somente após a familiarização do paciente com o TC6 foi então registrada a distância percorrida em cada coleta. Todas as sessões TC6 foram realizadas pelo mesmo observador (MCBS) de acordo com as instruções da American Thoracic Society (ATS).<sup>24</sup> Para garantir a segurança e

consistência do paciente na aplicação do TC6 a escala de Borg modificada foi aplicada antes, durante e após o TC6 para avaliar a auto-percepção do paciente em relação à dispnéia e fadiga. A TC6 foi realizada em três momentos: imediatamente antes da primeira sessão de EENM, 1 dia após a última sessão de EENM e 1 mês após o término do protocolo EENM.

#### **QV pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure (LHFQ)*.**

Uma versão em português do LHFQ<sup>25</sup> foi utilizada para avaliar a QV 1 dia antes de iniciar o protocolo EENM, 1 dia após a conclusão do protocolo de 7 semanas EENM, e 1 mês após o término do protocolo. A LHFQ é uma ferramenta de questionário composta por 21 questões, incluindo variáveis físicas e emocionais. Este questionário fornece uma pontuação, com escala de 0 a 105. Escores mais altos estão associados a um pior status de QV. A LHFQ é uma pontuação muito usada para avaliar a QV e é uma maneira confiável de medir as mudanças ao longo do tempo na QV nos pacientes com ICC.<sup>13,26</sup>

## Expressão gênica por leucócitos periféricos

As amostras de sangue foram retiradas 1 dia antes da iniciação do protocolo EENM e 1 dia após a última sessão de EENM (7 semanas). Os leucócitos periféricos foram isolados do sangue por centrifugação a 1100 rpm durante 10 minutos numa centrífuga refrigerada (4°C). O RNA total foi isolado do sedimento celular utilizando o reagente TRIzol® LS (Ambion, Life Technologies, EUA). O RNA total foi quantificado utilizando os dados da razão de absorvência de 260/280 nm. O kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA) com 1 µg de ARN total foi utilizado para reações de transcrição reversa. Para avaliar os diferentes níveis de expressão gênica, realizou-se PCR quantitativa em tempo real com o misto *Taqman Fast Advanced Master* (Applied Biosystems) e iniciadores Taqman comercialmente disponíveis para IL-1α, IL-8, TNF, IL-10 e IL-6 (Applied Biosystems). O gene GAPDH foi utilizado como controlo interno.

O resultado primário do estudo foi observar a alteração na TC6 após a conclusão do protocolo de 7 semanas de EENM. E o resultado secundário foi alteração no escore de QV após a conclusão do protocolo de 7 semanas EENM.

## Análise estatística

Todos os dados contínuos com distribuição gaussiana são reportados como médias ± desvios padrão (SDs). Todos os dados contínuos sem distribuição gaussiana foram reportados como mediana e intervalo. Todas as variáveis foram avaliadas para distribuição de normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

Variáveis discretas são descritas como a frequência da população correspondente. As análises da pontuação TC6 e QV foram realizadas pela análise de variância bidirecional e pelo teste post hoc de Tukey para detectar quais os pontos de tempo foram diferentes. As correlações entre a distância do TC6 e a QV foram calculadas por análise de regressão linear. Para análise dos dados demográficos foi utilizado o teste t ou Mann-Whitney. As análises das características iniciais e da medicação foram realizadas com o teste qui-quadrado.

Foi utilizada uma amostragem aleatória simples para alocar os pacientes em 2 grupos. Para a randomização dos grupos foi utilizada uma ferramenta online para sorteio aleatório (www.graphpad.com). O tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios<sup>12,13,26</sup> e na disponibilidade de internação hospitalar/ambulatorial. Um valor P menor que 0,05 foi considerado estaticamente significativo.

Para as análises e construção das figuras foi utilizado o software GraphPad Prism (versão 6 para Mac OS X, software GraphPad, La Jolla, CA, EUA).

## Resultados

### Resultados gerais

Foram selecionados 36 pacientes em espera pelo transplante cardíaco. Após a avaliação inicial 8 pacientes desistiram da participação no estudo, sem motivos aparentes ou declarados pelos mesmos. Assim, 28 pacientes iniciaram a participação no estudo e após avaliação foram randomizados, por meio de sorteio aleatório, e divididos em dois grupos. Os pacientes do grupo EENM (n = 18) foram submetidos a tratamento com protocolo de EENM por 7 semanas. Os pacientes do grupo placebo (n = 10) foram submetidos a um protocolo semelhante ao grupo EENM porém sem obtenção de contração muscular. Um mês após o término do protocolo de tratamento, foram avaliados 9 pacientes no grupo EENM e 5 pacientes no grupo placebo. A Figura 2 mostra o fluxograma de randomização dos pacientes deste estudo. Todos os pacientes estavam medicados para ICC, e as medicações não foram alteradas durante o período de estudo. Os grupos não mostraram diferenças quanto à distribuição de sexo, idade, dados demográficos, medicação, índice de massa corporal ou classe funcional (Tabela 1).

### Segurança da aplicação EENM

Durante o protocolo de 7 semanas, não foram observadas complicações relacionadas ao EENM em nenhum dos grupos. Um mês após o término do protocolo, 1 paciente do grupo EENM tinha sofrido AVC (acidente vascular cerebral), 2 pacientes do grupo EENM foram a óbito devido a complicações da ICC e 1 paciente do grupo placebo foi submetido à transplante cardíaco (Figura 2).

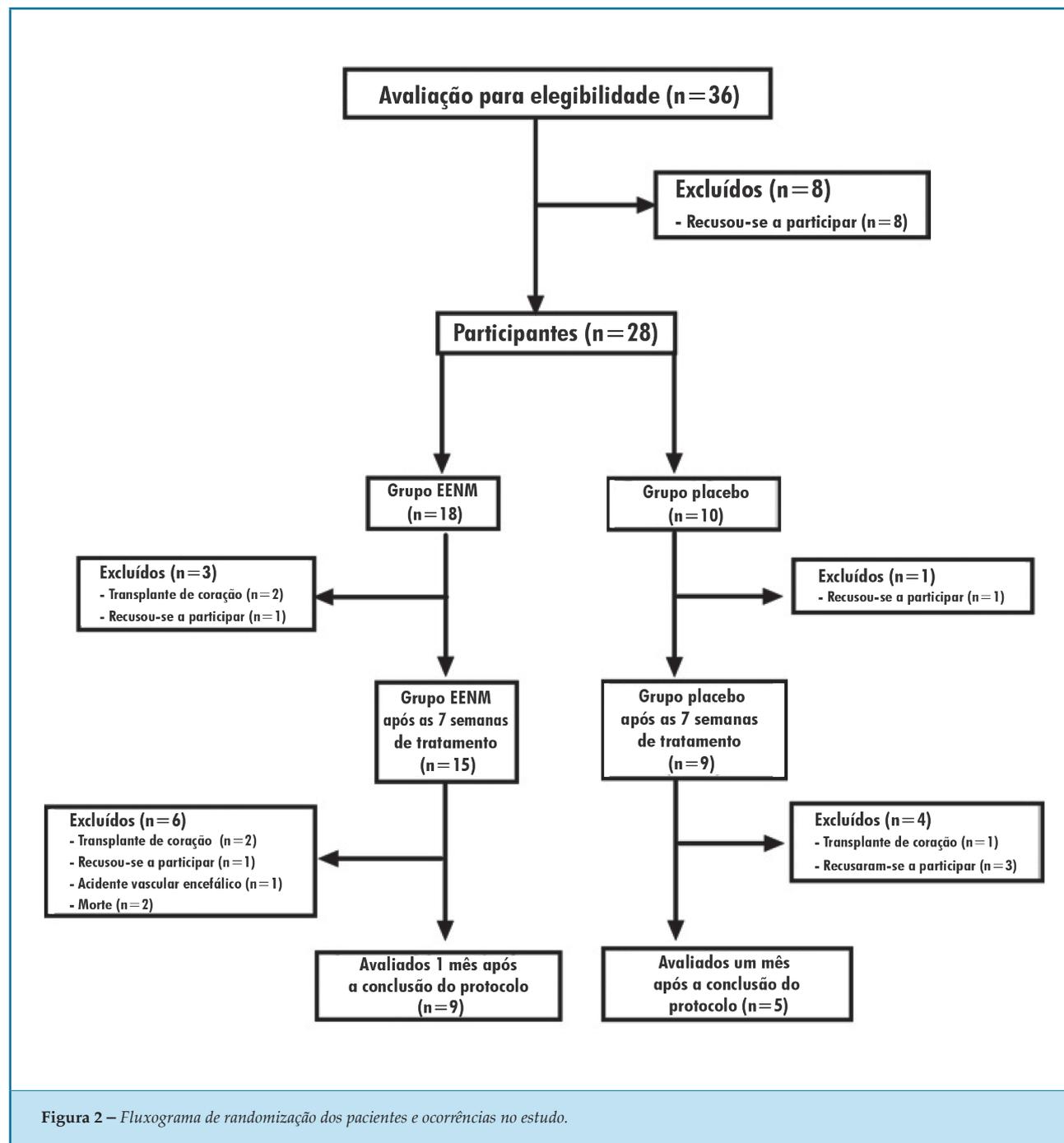
### Melhora da distância percorrida no TC6 após EENM

A distância percorrida no TC6 aumentou imediatamente após o término do protocolo de EENM quando comparada com a distância percorrida antes do tratamento com EENM (324 ± 117 vs 445 ± 100 m; p = 0,02), no entanto voltou aos valores iniciais 1 mês após o término do protocolo (324 ± 117 vs 317 ± 194, p = 0,89). O grupo placebo não mostrou diferenças nos valores de TC6 antes e após do tratamento (Tabela 2).

Tabela 1 – Características basais, dados demográficos e medicação

Características	Grupo EENM (N = 18)	Grupo placebo (N = 10)	p-valor
Gênero			
Homem	15 (83)	9 (90)	0,93**
Mulher	3 (17)	1 (10)	
Idade, anos	54 ± 10	50 ± 12	0,39*
Altura, cm	163 ± 28	172 ± 6	< 0,01*
Peso, kg	86 ± 22	80 ± 13	0,13*
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 5	26 ± 5	0,85*
Fração de ejeção %	30 ± 10	34 ± 10	0,90*
Etiologia da ICC			
Idiopático	6 (33)	4 (40)	0,51**
Isquêmico	8 (44)	2 (20)	
Valvar	2 (11)	2 (20)	
Doença de Chagas	1 (6)	2 (20)	
Viral	1 (6)	0 (0)	
Classe funcional			
III	13 (72)	9 (90)	0,54**
IV	5 (28)	1 (10)	
Medicação			
Diuréticos	18 (100)	10 (100)	0,71**
Espironolactone	15 (83)	9 (90)	0,86**
Digoxin	11 (61)	5 (50)	0,68**
Beta-bloqueador	16 (89)	10 (100)	0,79**
Antiarrítmico	0 (0)	1 (10)	0,71**
Antiplaquetário	11 (61)	60 (60)	0,89**
Estatina	9 (50)	2 (20)	0,33**
Canal Ca <sup>2+</sup> Bloqueadores	3 (17)	0 (0)	0,52**
Nitratos	4 (22)	2 (20)	0,86
Inibidores da ECA	13 (72)	9 (90)	0,22

Os dados são relatados como n (%) ou média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; Diuréticos incluem furosemida e bumetamida; ACE: enzima conversora da angiotensina. (\*) Valor P usando o teste t. (\*\*) valor de P usando o teste Qui-quadrado.



### Melhoria das pontuações QV após o EENM

Quando comparamos os escores de QV antes e após o tratamento no grupo ENNMP observamos redução significativa nos escores obtidos através do QQVM, o que corresponde a melhora da QV ( $64 \pm 22$  vs  $45 \pm 17$ ;  $p < 0,01$ ). Entretanto, neste mesmo grupo, o escore obtido pos1\_ENMP retornou próximo ao valor basal ( $64 \pm 22$  vs  $51 \pm 20$ ;  $p = 0,07$ , Tabela 2).

### Associação de pontuação QV com a distância percorrida no TC6

Não houve correlação entre a distância percorrida no TC6 antes do tratamento e o escore obtido no QQVM em nenhum dos grupos estudados (Figura 3A e 3B). No grupo placebo não foi encontrada correlação entre a distância percorrida no TC6 pré tratamento e o escore de QV após o tratamento (Figura 3C). No entanto, a distância percorrida no TC6 pré tratamento apresentou

Tabela 2 – Valores hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida

Parâmetro	Pré-tratamento		Imediatamente após tratamento		1 mês após tratamento	
	EENM (n = 18)	Placebo (n = 10)	EENM (n = 15)	Placebo (n = 9)	EENM (n = 9)	Placebo (n = 5)
Repouso HR bpm	74 ± 14	74 ± 9	68 ± 16	72 ± 7	73 ± 11	73 ± 8
Repouso SBP, mmHg	101 ± 11	110 ± 10	115 ± 66	103 ± 16	101 ± 8	108 ± 13
Repouso DBP, mmHg	66 ± 8	70 ± 8	67 ± 7	67 ± 8	69 ± 6	68 ± 8
LHFQ	64 ± 22	51 ± 25	45 ± 17 <sup>†</sup>	52 ± 25	51 ± 20	48 ± 24
TC6, m	324 ± 117	393 ± 151	445 ± 100 <sup>†</sup>	353 ± 159	317 ± 194	366 ± 92

HR: frequência cardíaca; SBP: pressão arterial sistólica; DBP: pressão sanguínea diastólica; TC6: distância no teste de caminhada de 6 minutos; LHFQ: Score no questionário Minnesota Living with Heart Failure; † Antes do tratamento vs. imediatamente após o tratamento  $p < 0.05$  (dentro do grupo EENM).

correlação inversa com o escore obtido no QQVM após tratamento (Figura 3D). A distância percorrida no TC6 pré tratamento estava diretamente correlacionada com a distância percorrida no TC6 após o tratamento em ambos os grupos (Figura 3E e 3F).

### Modulação da expressão gênica após a EENM

De acordo com os resultados observados na expressão gênica de leucócitos periféricos, foi verificado aumento dos níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 imediatamente após o término do protocolo no grupo EENM (Figura 4A–C).

Não observamos alterações nas expressões de TNF $\alpha$  e IL-10.

### Discussão

Nossos achados mostram que a aplicação de um protocolo de EENM mais curto, aplicado em quadríceps, melhorou a capacidade funcional e os escores de QV e modulou o perfil inflamatório de pacientes com ICC grave. Este protocolo de EENM menos intenso proporcionou efeitos benéficos semelhantes aos obtidos com protocolos de EENM mais longos e mais vigorosos.<sup>2,3,6,7,27</sup> Assim, este protocolo modificado poderia ser uma solução alternativa para maior aderência do paciente a um programa de reabilitação.

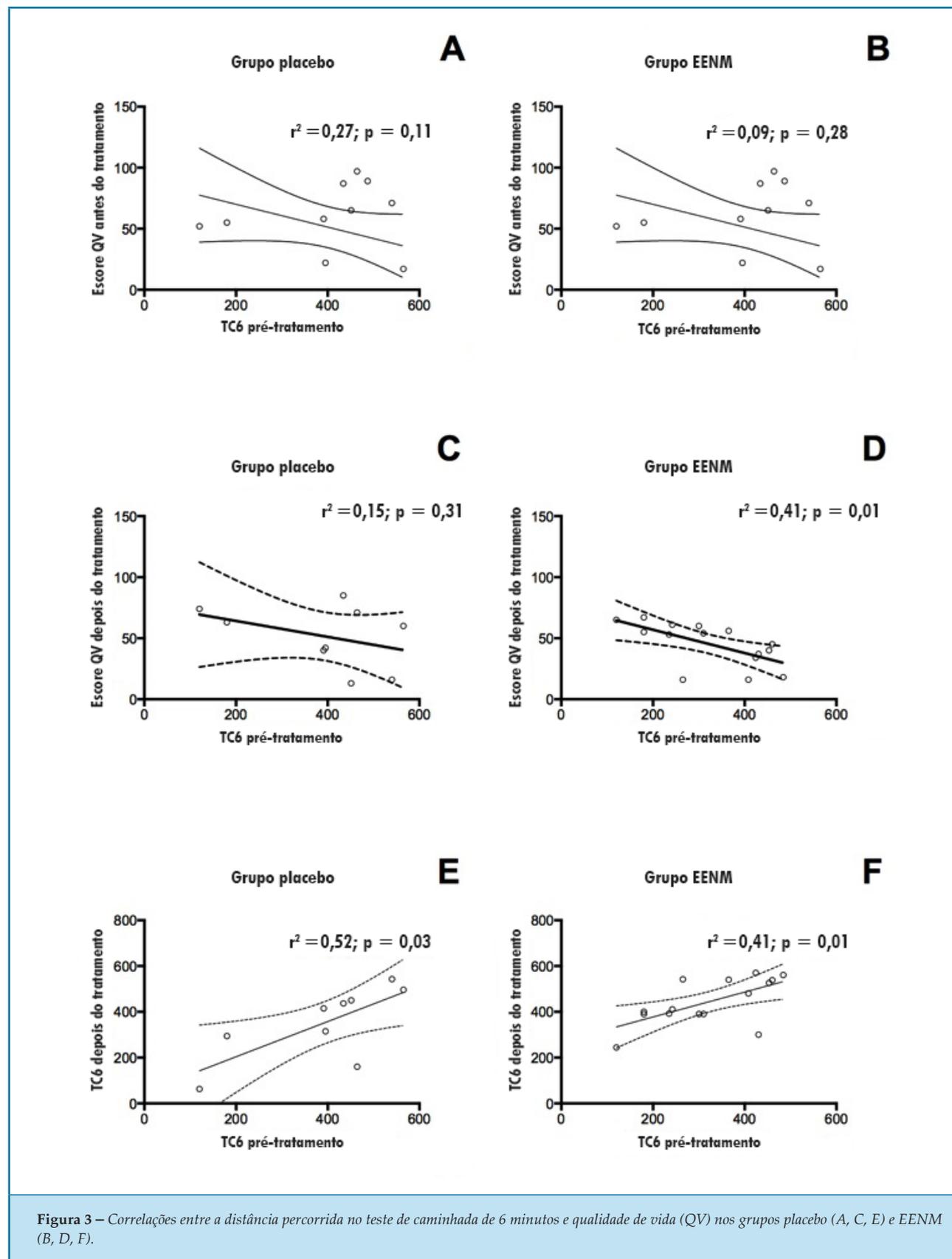
O tratamento de EENM utilizando a CR é uma modalidade bem conhecida e segura para tratar os pacientes e mais confortável.<sup>15,18,19</sup> A EENM tem efeitos

benéficos sobre a capacidade funcional em pacientes com diferentes doenças e condições, incluindo ICC, DPOC grave, AVC, e osteoartrite, bem como pacientes em unidades de terapia intensiva.<sup>3,28</sup> O TC6 foi utilizado para determinar a capacidade funcional neste estudo e tem sido comumente utilizado para este fim em relatos anteriores.<sup>26,29</sup> O TC6 tem uma boa correlação com o pico de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), e alterações na TC6 podem ser utilizadas para prever mortalidade.<sup>6,27</sup>

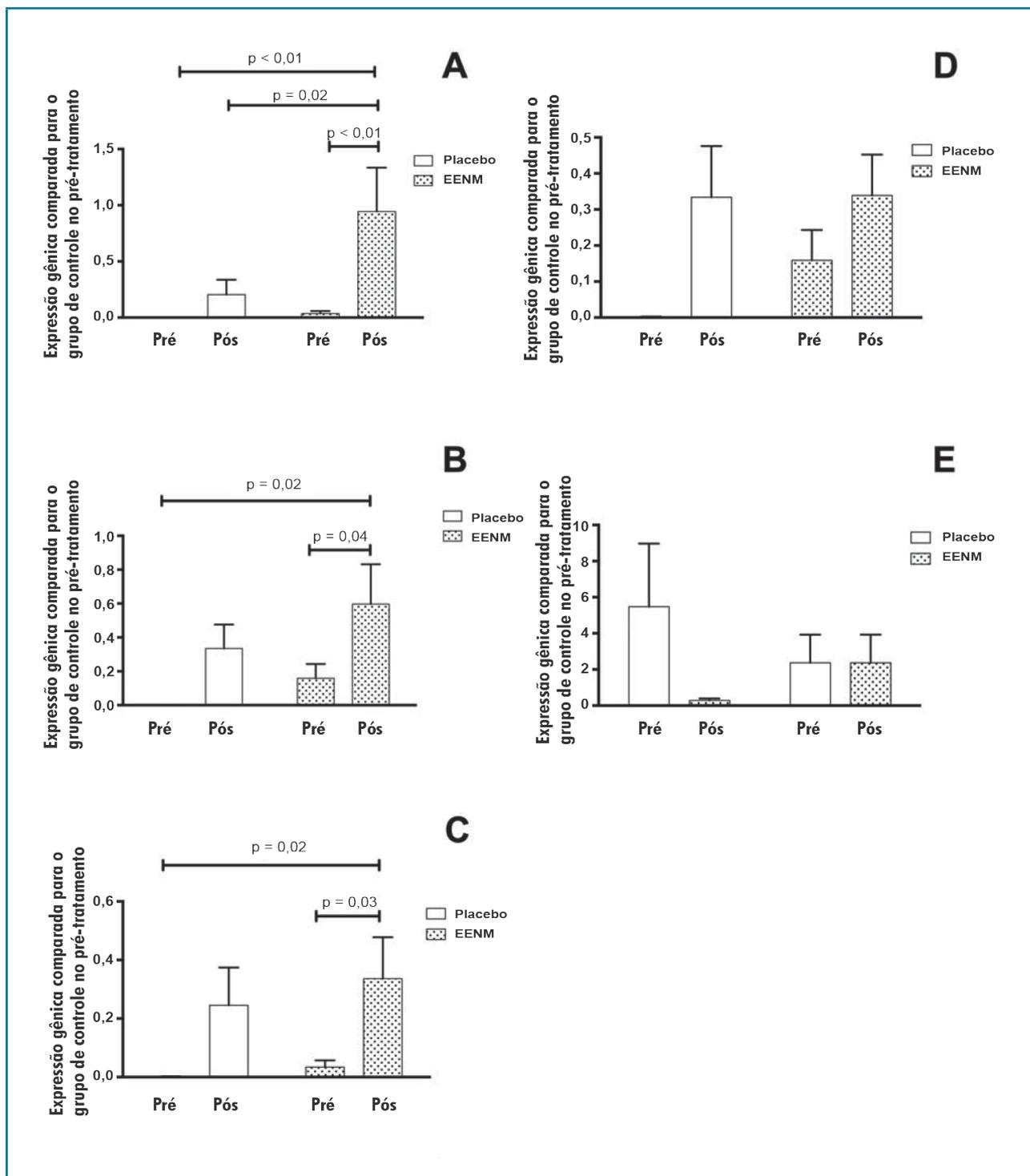
A novidade do presente trabalho reside na aplicação de um protocolo mais curto de EENM com uso de CR, através de um simples par de eletrodos adesivos, que são colocados sobre a pele sobre o músculo femoral bilateralmente. Todos os estudos anteriores utilizaram protocolos com corrente FES (Estimulação Elétrica Funcional) variando de 5 a 7 dias por semana.

Estudos prévios já publicados incluíram pacientes com ICC de classes funcionais II e III, enquanto que o presente estudo incluiu pacientes com classes funcionais III e IV na lista de espera de transplantes cardíacos.

Destaca-se que não encontramos na literatura estudos que tivessem avaliado um protocolo mais curto e usassem esse tipo específico de corrente (CR) em programas de reabilitação com pacientes nesse perfil clínico específico. Além disso, não encontramos dados relatando um protocolo de treinamento mais longo e que tenham avaliado a capacidade funcional e a qualidade de vida após a interrupção do estímulo elétrico. Acreditamos que um protocolo mais curto pode melhorar a adesão do paciente ao programa de reabilitação, o que é um problema do dia a dia nesses pacientes.



**Figura 3** – Correlações entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida (QV) nos grupos placebo (A, C, E) e EENM (B, D, F).



**Figura 4** – Expressão gênica de citocinas inflamatórias antes e depois do tratamento nos grupos placebo e EENM em comparação com os níveis de pré-tratamento no grupo placebo (A) IL-1 $\beta$ , (B) IL-6, (C) IL-8, (D) TNF $\alpha$  e (E) IL-10.

Estudos prévios utilizaram comumente 8 eletrodos em cada membro para a aplicação da EENM.<sup>2,3</sup> Utilizando um protocolo de EENM mais intenso de 8 eletrodos adesivos aplicados por 30 minutos/dia, 5 dias/semana por

6 semanas, Parissis et al.,<sup>2</sup> relataram melhora na QV e capacidade funcional, estado emocional e função endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica estável (classe II ou III da NYHA).<sup>2</sup>

Em nosso estudo pudemos observar resultados similares em relação à QV e capacidade funcional (III ou IV NYHA) nos pacientes submetidos à EENM com um protocolo menos intenso, com 1 par de eletrodos adesivos aplicados por 50 minutos/dia, 2 dias/semana por 7 semanas. Banerjee et al.,<sup>30</sup> observaram aumentos na distância percorrida no TC6 e VO2 após 8 semanas de treinamento com EENM em pacientes com ICC. Utilizaram um protocolo de estimulação mais complexo, composto de eletrodos adesivos aplicados em mais de um grupo muscular (quadríceps, isquiotibiais, panturrilhas e músculos glúteos).<sup>30</sup> Outros autores também demonstraram resultados similares ao presente manuscrito quanto à capacidade funcional após o treinamento com protocolo mais intenso de EENM, tais como 5 dias/semana durante 30 a 60 minutos/dia ao longo de 5 a 8 semanas.<sup>13,31,32</sup>

Vários artigos demonstraram uma melhora da QV após a EENM, avaliada por diferentes questionários, como o Inventário de Depressão de Beck, a Escala de Depressão de Auto-Rating de Zung<sup>12</sup> e o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City<sup>12</sup>. A LHFQ, que foi utilizada no presente estudo,<sup>26</sup> está sendo cada vez mais aplicada para a avaliação da QV em pacientes com ICC.<sup>8,13,33</sup> Muitos estudos observaram melhora na QV após aplicação de protocolos com EENM.<sup>2,7,8</sup>

O escore de QV parece melhorar com EENM e programas de exercícios aeróbicos de baixa intensidade; contudo, a durabilidade destes efeitos não tem sido frequentemente relatada. Descobrimos que os índices de QV retornam até níveis próximos da linha de base em 1 mês após a conclusão do protocolo. Os pacientes que caminharam distâncias mais longas durante o TC6 antes do tratamento com EENM apresentaram maior probabilidade de ter melhores pontuações de QV imediatamente após a conclusão do protocolo EENM no grupo EENM. No entanto, os valores de TC6 e QV pré-tratamento não estavam correlacionados entre si em nenhum dos grupos. Esses achados apoiam o uso do TC6 como uma ferramenta útil para avaliar a QV após o tratamento com EENM neste subconjunto de pacientes. Vários estudos têm relatado melhorias da distância percorrida no TC6 e escore QV após EENM, mas, em nosso conhecimento, uma relação entre ambos não foi relatada.<sup>7,33</sup>

Alguns relatos têm demonstrado efeitos favoráveis de exercícios aeróbicos e isométricos sobre a modulação inflamatória em indivíduos saudáveis<sup>34</sup> e pacientes com paraplegia ou doença reumática.<sup>35</sup> Em pacientes com

ICC, os dados referentes ao perfil inflamatório após qualquer protocolo de exercício físico são mais escassos.<sup>36</sup> Em geral, parece que a atividade física pode diminuir os níveis séricos de TNF, com pouco ou nenhum efeito nos níveis séricos de IL-6 e IL-10.<sup>39</sup> Além disso, poucos artigos avaliaram o efeito da EENM sobre o perfil inflamatório. Em estudo realizado por Vivodtzev et al.,<sup>37</sup> com pacientes com DPOC grave, não descreveram alterações nos níveis séricos de TNF, IL-6, proteína C reativa (CRP) ou fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) após 6 semanas de aplicação de EENM em músculos quadríceps e panturrilha. Outro trabalho estudando pacientes com ICC em classe funcional II ou III e que avaliou a função endotelial e a resposta imune após a terapia com EENM por 5 dias/semana durante 6 semanas<sup>26</sup> observou níveis diminuídos de TNF, molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM) e de adesão celular vascular solúvel (sVCAM-1) entre antes e depois do tratamento com EENM. Curiosamente, não foram observadas diferenças nos níveis séricos de IL-6 no grupo placebo ou EENM.

O presente trabalho é o primeiro a descrever a expressão gênica de leucócitos periféricos, que pode se assemelhar ao perfil inflamatório, antes e após o tratamento com EENM. Utilizando um protocolo de EENM mais curto, observou-se níveis de expressão gênica aumentados de IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8. Medir a expressão gênica por leucócitos periféricos é um método útil e confiável para avaliar doenças, tais como asma e doenças sazonais.<sup>38,39</sup> A expressão aumentada do gene observado dessas citocinas pode representar uma resposta ao estresse local causado pelo EENM, que é semelhante ao estresse causado pelo exercício físico intenso.<sup>40,41</sup> O exercício crônico pode diminuir a resposta inflamatória. No entanto, no presente estudo é difícil avaliar se houve efeitos crônicos a partir da estimulação aguda. É possível dizer que o EENM modula a resposta inflamatória, mas não podemos dizer se a aumenta ou diminui.

Nenhum estudo anterior acompanhou pacientes durante 1 mês após a conclusão do protocolo EENM. Surpreendentemente, observou-se que os efeitos benéficos observados imediatamente após a conclusão do EENM não eram permanentes. A capacidade funcional e os escores de QV retornaram aos valores basais após 1 mês do término do protocolo de EENM. Esses achados encorajam o uso de outras estratégias ao implementar o protocolo de EENM mais curto.

No entanto, o aspecto mais importante do nosso protocolo mais curto é que poderia facilitar o acesso a um programa de reabilitação diferente. O protocolo é composto de apenas duas sessões por semana e não causa fadiga ou dispneia comparável à terapia convencional (isto é, treinamento aeróbico). Esses fatores podem estimular a aderência ao tratamento e produzir resultados equivalentes a protocolos de EENM ou protocolos de treinamento aeróbico mais intensos.<sup>12,30,32,42-45</sup>

Embora os presentes achados sejam motivadores, devemos considerar algumas limitações do estudo. Como um estudo prospectivo, mantivemos aderência ao sorteio de randomização antes do início da pesquisa. A randomização gerou blocos de grupos estudados e não uma única seleção de pacientes. Este estudo incluiu um número relativamente pequeno de pacientes com um tamanho de grupo diferente, embora a maioria dos estudos sobre o mesmo tema tenha registrado números semelhantes.<sup>6,12,13,26,31,32</sup> Observamos eventos negativos mais frequentes no grupo de tratamento comparado ao grupo de placebo após o término do período de treinamento. Não é possível excluir se está relacionado ao término do protocolo ou à randomização. É importante ressaltar que não há dados na literatura avaliando pacientes após o término do período de treinamento e este é o primeiro trabalho que tenta mostrar essas informações. No entanto, parece importante manter uma atenção especial sobre os pacientes após o término do período de protocolo de estimulação elétrica. Além disso, alguns pacientes descontinuaram o tratamento antes da conclusão do protocolo devido a transplante cardíaco ou morte.

## Conclusão

O uso de um protocolo de EENM mais simples melhora a QV e a capacidade funcional de pacientes com IC grave.

## Referências

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Esc Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the Esc (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
- Parissis J, Karavidas A, Farmakis D, Papoutsidakis N, Matzaraki V, Arapi S, et al. Efficacy and safety of functional electrical stimulation of lower limb muscles in elderly patients with chronic heart failure: a pilot study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):831-6.
- Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, Vaes AW, Wouters EF, Spruit MA. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with copd and quadriceps muscle weakness: results from the Dices Trial. *Thorax*. 2014;69(6):525-31.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Esc Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (Hfa) of the Esc. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(2):158.

A melhora clínica desses pacientes foi acompanhada pelo aumento da expressão gênica de algumas citocinas nos leucócitos periféricos. Este tratamento modificado pode ser uma alternativa interessante para reabilitação física nestes pacientes muito doentes, e pode fornecer resultados semelhantes em comparação com os demais protocolos descritos na literatura.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sacilotto MCB, Lavagnoli CFR, Petrucci Junior O. Obtenção de dados: Sacilotto MCB, Lavagnoli CFR, Vilarinho KAS, Oliveira ESB, Carvalho DD, Oliveira PPM, Coelho-Filho OR, Petrucci Junior O. Análise e interpretação dos dados: Sacilotto MCB, Vilarinho KAS, Carvalho DD, Petrucci Junior O. Análise estatística: Sacilotto MCB, Petrucci Junior O. Obtenção de financiamento: Petrucci Junior O. Redação do manuscrito: Sacilotto MCB, Carvalho DD, Petrucci Junior O. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sacilotto MCB, Silveira-Filho LM, Vilarinho KAS, Carvalho DD, Oliveira PPM, Petrucci Junior O.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maria Carolina Basso Sacilotto pela Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

5. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*.2011;58(6):561-9.
6. Deboeck G, Muylem AV, Vachiere JL, Naeije R. Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects. *Eur J Prev Cardiol*.2013;21(8):997-1003.
7. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*.2013;167(1):80-6.
8. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*.2014;175(2):352-7.
9. Paulson TA, Bishop NC, Smith BM, Goosey-Tolfrey VL. Inflammation-mediated cytokine response to acute handcycling exercise with/without functional electrical stimulation-evoked lower-limb cycling. *J Rehabil Res Dev*.2014;51(4):645-54.
10. Scott JP, Sale C, Greeves JP, Casey A, Dutton J, Fraser WD. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. *Med Sci Sports Exerc*.2011;43(12):2297-306.
11. Nuhr MJ. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*.2004;25(2):136-43.
12. Karavidas A, Parissis JT, Matzaraki V, Arapi S, Varounis C, Ikonomidis I, et al. Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation programs. *J Card Fail*.2010;16(3):244-9.
13. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*.2013;166(4):760-7.
14. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2010;17(3):254-60.
15. Ward AR, Oliver WG, Buccella D. Wrist extensor torque production and discomfort associated with low-frequency and burst-modulated kilohertz-frequency currents. *Phys Ther*.2006;86(10):1360-7.
16. Dantas LO, Vieira A, Siqueira Jr AL, Salvini TF, Durigan JL. Comparison between the effects of 4 different electrical stimulation current waveforms on isometric knee extension torque and perceived discomfort in healthy women. *Muscle Nerve*.2015;51(1):76-82.
17. Bellew JW, Beiswanger Z, Freeman E, Gaerte C, Trafton J. Interferential and burst-modulated biphasic pulsed currents yield greater muscular force than russian current. *Physiother Theory Pract*. 2012;28(5):384-90.
18. Broderick BJ, Kennedy C, Breen PP, Kearns SR, O. Laignin G. Patient tolerance of neuromuscular electrical stimulation (eenm) in the presence of orthopaedic implants. *Med Eng Phys*.2011;33(1):56-61.
19. Ward AR, Robertson VJ. Sensory, motor, and pain thresholds for stimulation with medium frequency alternating current. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3):273-8.
20. Bennie SD, Petrofsky JS, Nisperos J, Tsurudome M, Laymon M. Toward the optimal waveform for electrical stimulation of human muscle. *Eur J Appl Physiol*.2002;88(1-2):13-9.
21. Baker LL, Bowman BR, McNeal DR. Effects of waveform on comfort during neuromuscular electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res*. 1988(233):75-85.
22. Bowman BR, Baker LL. Effects of waveform parameters on comfort during transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *Ann Biomed Eng*.1985;13(1):59-74.
23. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*.2010;110(2):223-34.
24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.ATSstatement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*.2002;166(1):111-7.
25. 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(1):39-44.
26. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2006;13(4):592-7.
27. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Kibbe MR, Ferrucci L. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation*.2014;130(1):61-8.
28. Laufer Y, Shtraker H, Elboim Gabyzon M. The effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation in subjects with knee osteoarthritis: a 3-month follow-up study. *Clin Interv Aging*.2014;9:1153-61.
29. Banerjee P. Electrical muscle stimulation for chronic heart failure: an alternative tool for exercise training?. *Curr Heart Fail Rep*.2010;7(2):52-8.
30. 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(4):319-26.
31. 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(3):219-24.
32. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant MF, Salmi-Belmihoub S, et al. Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2005;12(3):226-33.
33. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*.2013;167(4):1502-7.
34. Wethal T, Roysland R, Torbjorn O, Kjekshus J. Exercise induced vasodilation in healthy males; a marker of reduced endothelial function. *Scand Cardiovasc J*.2015;49(3):123-9.
35. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*.2015;11(2):86-97.
36. Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):110-4.
37. Vivodtzev I, DebigaréR, Gagnon P, Maingury V, Saey D, DubéA, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest*. 2012;141(3):716-25.
38. Kozmus CE, Potocnik U. Reference genes for real-time qPCR in leukocytes from asthmatic patients before and after anti-asthma treatment. *Gene*. 2015;570(1):71-7.
39. Goldinger A, Shakhbazov K, Henders AK, McRae AF, Montgomery GW, Powell JE. Seasonal effects on gene expression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126995.
40. Wlec SS, Clanton TL. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ. *Exp Physiol*. 2013;98(2):359-71.
41. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman DC. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev*.2015;21:8-25.
42. Youssef MK. The impact of neuromuscular electric stimulation versus aerobic exercise in rehabilitation of patients with chronic heart failure. *J Arab Soc Med Res*. 2014;9(1):40-7.
43. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukias A, Driva M, et al. Comparison of muscle functional electrical stimulation to conventional bicycle exercise on endothelium and functional status indices in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1621-5.
44. Dobsak P, Novakova M, Fiser J, Siegelova J, Balcarkova O, Spinarova L, et al. Electrical stimulation of skeletal muscles an alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *Int Heart J*. 2006;47(3):441-53.
45. Harris S, LeMaitre JP, Mackenzie G, Fox KA, Denvir MA. A randomized 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(9):871-8.