

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**EFEITOS DA ELETRO-ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA GANGLIONAR NO
SISTEMA CARDIOVASCULAR EM CARDIOPATAS**

FILIPPE VARGAS DE SIQUEIRA CAMPOS

BRASÍLIA, 2014

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**EFEITOS DA ELETRO-ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA GANGLIONAR NO
SISTEMA CARDIOVASCULAR EM CARDIOPATAS**

FILIPPE VARGAS DE SIQUEIRA CAMPOS

Dissertação apresentada à Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr.

Coorientadora: Profa. Dra. Graziella França B. Cipriano

BRASÍLIA, 2014

MEMBROS DA BANCA

A presente dissertação, intitulada “Efeitos da Eletro-estimulação Transcutânea Ganglionar no Sistema Cardiovascular em Cardiopatas”, com autoria de Filippe Vargas de Siqueira Campos, foi apresentada no dia 28 de março de 2014 como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia em Saúde. A banca avaliadora foi formada por:

Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr. (presidente)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa
Faculdade da Serra Gaúcha
Avaliador Externo

Prof. Dr. João Luiz Quagliotti Durigan
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Carregaro
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Avaliador Suplente

DEDICATÓRIA

O mestrado possui um tempo extremamente curto para a proposta que tem e um tempo extremamente longo para ausência social e abdições inerentes de quem aceita esse desafio. Foi, no meu caso, uma competitiva e exigente relação entre “manter-se vivo” nas posições de aluno, marido, filho, neto, irmão, amigo e trabalhador. Equilibrar estas concorrentes atividades foi uma tarefa extremamente difícil. Infelizmente, neste processo, as pessoas mais próximas são as que mais sentem sua ausência. Por isso, dedico este trabalho a vocês: minha amada esposa Camila, minha mãe Alba, meu amigo Artur, meus irmãos Danniel e André, meus avós Mathias e Cele, minhas famílias Vargas e Maeda. Amo vocês. Meus sinceros agradecimentos pela árdua tarefa de compreender minha ausência neste período.

AGRADECIMENTOS

Dissertação pronta. Chega o grande momento de relembrar todas as pessoas que permitiram que esse momento chegasse. Junto as inspiradas anotações feitas ao longo de meses e tento, neste momento, colocar tudo no papel...

Primeiro, sem dúvida, vem em minha mente minha inspiradora esposa **Camila**. Abraçou meu sonho como se fosse o dela. Compreendeu minhas ausências e muitas vezes sofreu, sozinha, a minha falta. Foi contemporâneo ao mestrado que de namorados nos tornamos “enfim casados”. Não foi fácil trocar sua companhia a dos artigos científicos. Foi sofrido abdicar, por muitas vezes, o status de recém-casado para assumir o status de “quase mestre” (também conhecido como “último ~~sofrido~~ semestre do mestrado”) e todas as tarefas que este cargo exige. Te amo muito e te agradeço por ser minha fortaleza neste momento.

Sem minha família esse momento também não seria possível. Obrigado por tudo minha mãe **Alba** e irmãos **André** e **Daniel**. Empiricamente e baseado na minha própria experiência de vida, afirmo, com toda a certeza, que é na infância que se cria o hábito da curiosidade e da busca pelo conhecimento. E foi nesse lar, onde três garotos disputavam a atenção da matriarca (teoria Freudiana), que a competitividade moldou a contínua busca pelo crescimento e aversão à estagnação. Obrigado, mãe, por todo esforço que fez para permitir que eu me tornasse quem sou hoje. Seu zelo, exemplo e investimento trouxeram frutos. Devo tudo a você.

Não me saem da cabeça meus avós **Mathias** e **Cele**, grandes exemplos na minha vida. Foi o vovô **Mathias** que me fez perceber os benefícios do estudo. Transformava as aulas de matemática em reuniões da criançada, com direito a intervalos com o lanchinho da vovó **Cele**. Admito que, nas tardes de estudo, a famosa frase “vovó, meu deidinho está duiendo!” era apenas estratégia para ganhar um cafuné. Obrigado, meus queridos avós. Foi assim que o hábito do estudo (e recompensa) se criou.

Gostaria de agradecer meu orientador **Gerson Cipriano Jr** à confiança de aceitar-me como seu orientando. Aprendi muito a seu lado, amadureci como pesquisador e aluno. Tive a oportunidade de conhecer a pessoa que é. Certa vez, em um bate-papo sobre a correria do dia-a-dia, comentou: “A vida não para!”. Essa foi uma verdade ao longo destes dois anos de mestrado. Vi de perto seus filhos crescerem, seu pós-doc surgir, o grupo de pesquisa encorpar e minha pesquisa nascer. Foi uma grande honra poder compartilhar essas experiências ao seu lado. Agradeço também à prof. **Graziella França B. Cipriano** pela coorientação. Obrigado pelas sugestões e críticas ao trabalho. Tê-los como orientadores foi a certeza que as decisões sempre foram tomadas em comum acordo entre orientador e coorientadora. Mas quando isso não acontecia, quem sofreria era o orientador e não, eu, o orientando! Afinal de contas, a última palavra é sempre da mulher. Brincadeiras a parte, foi uma honra ser orientado por vocês.

Ao grupo de pesquisa tenho muito a agradecer. Conviver com vocês neste ambiente de companheirismo foi um grande prazer. Vocês contribuíram bastante para meu amadurecimento como pesquisador. Agradeço imensamente a amizade de vocês: **Alexandra Lima, Vinícius Maldaner, Marianne Lucena, Laura Neves, Felipe Amatuzzi, Priscilla Flávia, Luciana Vieira, Cláudio Nakata, Fernanda Tomazi e Robson Borges**. Tê-los ao meu lado nos longos e cansativos dias de coleta foi extremamente confortante, especialmente os ICs **Ana Paula Xavier e Bennatan Santos** “figuras carimbadas” em todas as coletas. Meus sinceros agradecimentos.

Ao professor **Sérgio Mateus**, muito obrigado por me confiar seus alunos. Foi um prazer fazer a disciplina de estágio em docência ao seu lado. Ao professor **Luiz Durigan**, obrigado por disponibilizar equipamento de eletroestimulação e às valiosas contribuições ao trabalho. Ao professor **Rodrigo Carregaro**, meus agradecimentos pelos preciosos ensinamentos e sugestões sobre exercício isocinético e eletromiografia de superfície. Ao **Igor** e ao pessoal do laboratório de Força da FEF/UNB, muito obrigado pelas orientações quanto ao uso do dinamômetro isocinético e sistema de sincronização.

Ao professor **Jake do Carmo** da FEF/UNB, obrigado por ensinar e ajudar na árdua tarefa de construir o cabo de sincronização entre eletromiógrafo e isocinético. Apesar dos dados não serem utilizados na presente dissertação, a construção deste cabo contribui para qualidade das pesquisas realizadas na Faculdade de Ceilândia. Nosso muito obrigado.

Aos técnicos do Laboratório do Movimento da Faculdade de Ceilândia, obrigado pela prestreza e compreensão nas marcações e agendamentos do laboratório. Aos muitos colegas de curso que realizaram coletas de suas respectivas pesquisas na mesma época que as minhas, obrigado pela compreensão nos amigáveis ajustes de horários para evitar choques, em especial ao **Wesley Craveiro**, companheiro das longas e divertidas coletas aos sábados.

Aos funcionários, direção e corpo docente da **Faculdade da Ceilândia** e curso de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia em Saúde da UnB. Meus sinceros agradecimentos pela seriedade e dedicação ao curso. Fruto desta atitude é a excelente avaliação do curso pelo MEC. Nota, esta, que carregarei estampada no meu currículo com muito orgulho. Muito obrigado.

Aos amigos do Hospital das Forças Armadas, em especial a **Liana Lima, Laura Neves, Tatiana Felix, Pâmella Morais e Magali Oliveira**, e da UTI adulto do Hospital Regional da Asa Norte, em especial a equipe de fisioterapia, meus sinceros agradecimentos pela amizade, apoio e incentivo.

Desafio maior do que escrever a dissertação, é tentar ser breve nos agradecimentos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO GERAL	14
1.2 OBJETIVO DO TRABALHO	15
1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	16
2 NEURO-ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA: EFEITOS HEMODINÂMICOS	17
2.1 BREVE CONTEXTO	17
2.2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.2.1 Sistema Nervoso Autônomo	17
2.2.1.1 Visão Panorâmica do Sistema Autônomo	17
2.2.1.2 Sistema Autônomo Simpático: Organização Morfofuncional.....	19
2.2.1.3 Sistema Simpático Cardíaco	20
2.2.1.4 Efeitos do Sistema Simpático em Vasos Sanguíneos	21
2.2.1.5 Regulação Cardiovascular e Hemodinâmica	22
2.2.2 Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea.....	24
2.2.2.1 Definição e Visão Geral	24
2.2.2.2 Efeitos Cardiovasculares da Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea: Evolução Histórica	24
2.2.2.3 : Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea: Mecanismo de Ação	27
3 NEURO-ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA: EFEITOS DURANTE EXERCÍCIO RESISTIDO	30
3.1 BREVE CONTEXTO	30
3.2 REFERENCIAL TEÓRICO	30
3.2.1 Insuficiência Cardíaca.....	30
3.2.1.1 Definição	30
3.2.1.2 Epidemiologia.....	31
3.2.1.3 Classificação	32
3.2.1.4 Insuficiência Cardíaca de Etiologia Isquêmica.....	32
3.2.1.5 Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Isquêmica	34
3.2.1.6 Insuficiência Cardíaca e Exercício Físico	34
3.2.1.7 Insuficiência Cardíaca e Reflexo Pressórico do Exercício	34
3.2.2 Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea e Ergorreceptores	35
3.2.3 Exercício Resistido	36
3.2.3.1 Exercício Resistido e Insuficiência Cardíaca	36
3.2.3.2 Exercício Isocinético	37

4 CONCLUSÕES	38
CONCLUSÕES (OBJETIVO 1).....	38
CONCLUSÕES (OBJETIVO 2).....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	46
ANEXO A MANUSCRITO 1	46
Abstract	47
Introduction	48
Methods	48
Results	50
Discussion	51
Conclusion.....	53
References	53
ANEXO B NORMAS DA REVISTA “ <i>HEART FAILURE REVIEWS</i> ”	61
ANEXO C MANUSCRITO 2.....	64
Abstract	65
Introduction	66
Methods.....	67
Results	69
Discussion	71
Conclusion.....	74
References	74
ANEXO D NORMAS DA REVISTA “ <i>EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY</i> ”	78
ANEXO E PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	80
APÊNDICE	81
APÊNDICE A. CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS.....	81
Artigos Publicados	81
Artigos Submetidos	81
Artigos em Confeção	81

RELAÇÃO DE FIGURAS

Figura 2-1 Visão Panorâmica do Sistema Nervoso Autônomo.....	18
Figura 2-2 Nervos do Sistema Nervoso Autônomo.....	19
Figura 2-3 Esquematização das Ineruações Cardíacas	20
Figura 2-4 Ineruação Simpática dos Membros Superiores e Inferiores	22
Figura 3-1 Exemplo de Dinamômetro Isocinético Computadorizado.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 2-1 Mecanismo de Ação dos Efeitos Vasculares Eletricamente-Induzidos no Sistema Vascular Periférico	28
Tabela 2-2 Mecanismos de Ação dos Efeitos Cardíacos Eletricamente-Induzidos	29
Tabela 3-1 Classificação da insuficiência cardíaca quanto a evolução e sintomatologia	33

LISTA DE ANEXOS

Anexo A MANUSCRITO 1	46
Anexo B Normas da Revista “ <i>Heart Failure Reviews</i> ”	61
Anexo C MANUSCRITO 2	64
Anexo D Normas da Revista “ <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> ”	78
Anexo E Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	80

LISTA DE ABREVIÇÃO

IC	<i>Insuficiência Cardíaca</i>
TENS	<i>Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea</i>
TENStg	<i>TENS aplicado em região de gânglios simpáticos tóraco-cervicais</i>
SNA	<i>Sistema Nervoso Autônomo</i>

RESUMO

Introdução: A Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea (TENS) é uma técnica de tratamento capaz de modular o sistema nervoso autônomo e o ergorreflexo. No entanto, achados na literatura sobre os efeitos hemodinâmicos induzidos pela TENS são escassos e controversos (lacuna 1). Assim como relatos sobre os efeitos desta terapia nas respostas cardiovasculares e desempenho muscular durante exercício resistido em indivíduos com insuficiência cardíaca (lacuna 2). **Objetivo:** O objetivo da presente dissertação é estudar ambas lacunas do conhecimento supracitadas. **Método:** Para responder o 1º objetivo, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise comparando os efeitos hemodinâmicos (pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca) da TENS com efeitos de terapia controle ou placebo apresentados em estudos prévios. Para responder o 2º objetivo, foi realizado um estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado e controlado do tipo cruzamento. **Resultados:** Objetivo 1: Foram encontrados 6 estudos avaliando os efeitos da TENS na pressão arterial diastólica e sistólica e na frequência cardíaca. Na comparação dos dados, observou-se redução da pressão sistólica de 4,22 mmHg ($p < 0,000$), da pressão diastólica de 2,59 mmHg ($p = 0,002$) e da frequência cardíaca de 2,61 bpm ($p = 0,04$). Objetivo 2: Durante o exercício isocinético de membro inferior com aplicação da TENS em gânglios tóraco-cervicais, não foi observado efeitos da terapia na resposta cardiovascular e no desempenho do exercício. **Conclusão:** Objetivo 1: A TENS promove redução significativa de medidas hemodinâmicas, apresentando-se como uma potencial estratégia de tratamento. Objetivo 2: A TENS posicionada em regiões tóraco-cervicais não demonstrou efeitos durante exercício de membros inferiores em indivíduos com insuficiência cardíaca isquêmica.

PALAVRAS-CHAVE: TENS, Pressão Arterial, Frequência Cardíaca, Insuficiência Cardíaca, Treinamento Resistido, Sistema Nervoso Simpático

ABSTRACT

Introduction: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) is a treatment technique able to promote autonomic and ergoreflex modulation. However, findings in the literature on hemodynamic effects induced by TENS are scarce and controversial (gap 1). Just like reports on the effects of this therapy on cardiovascular responses and muscle performance during resistance exercise in heart failure patients (gap 2). **Objective:** The aim of this thesis is to study both the aforementioned knowledge gaps. **Method:** To answer 1st aim, a systematic review and meta-analysis was performed comparing the hemodynamic effects (systolic and diastolic blood pressure and heart rate) induced by TENS to placebo or control effects presented in previous studies. To answer 2nd aim, a clinical trial randomized and controlled, crossover type, was performed. **Results:** 1st aim: 6 studies were found evaluating the TENS effects on blood pressure and heart rate. The data comparison: showed a systolic blood pressure reduction of 4.22 mmHg ($p < 0.000$), diastolic blood pressure reduction of 2.59 mmHg ($p = 0.002$) and heart rate reduction of 2.61 bpm ($p = 0.04$). 2nd aim: During the isokinetic leg exercise with TENS applied in thorac-cervical ganglia, no significant TENS effects on cardiovascular response and exercise performance was observed. **Conclusion:** 1st aim: TENS significantly reduces the hemodynamic measurements. TENS may be considered as a potential strategy treatment. 2nd aim: TENS applied in thoracic-cervical ganglia showed no effect during lower limb resistance exercise in ischemic heart failure patients.

KEY WORDS: TENS, Blood Pressure, Heart Rate, Heart Failure, Resistance Training, Sympathetic Nervous System.

1 INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta a contextualização do trabalho elaborado, bem como os objetivos e a organização desta dissertação. Entende-se que esta parte introdutória é fundamental para justificar os objetivos e hipóteses propostos nesta dissertação.

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO GERAL

Apesar de, nos últimos anos, observar-se no Brasil o declínio da tendência de mortalidade por doenças do aparelho circulatório [1], segundo os dados mais recentes do Ministério da Saúde [2], no ano de 2011, 28,6% do total de óbitos no Brasil foram por tais doenças, constituindo-se como a maior causa de óbitos. Dentre as principais causas de morte por doenças do aparelho circulatório, destacam-se o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca (IC) e a hipertensão arterial, totalizando juntas mais da metade das causas de morte por doenças do aparelho circulatório.

Além do elevado índice de mortalidade, as doenças cardiovasculares são caracterizadas pela redução da capacidade funcional e intolerância ao exercício físico. Em cardiopatas, a baixa tolerância à prática de atividade física se dá pelo desequilíbrio da complexa interação entre os sistemas cardiovascular, respiratório, metabólico e muscular, somada a alterações nas modulações do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) [3-6]. Contribuindo para a melhora deste quadro, a prática de exercício físico é reconhecidamente uma importante estratégia de tratamento e altamente indicada para esta população. Embora a literatura científica tenha demonstrado, a partir da década de 60, os efeitos positivos da atividade física no processo de saúde e na reabilitação do paciente cardiopata [7-9], a busca por métodos mais eficazes e mais seguros de exercício nesta população ainda é objeto de estudo, neste contexto enquadra-se o exercício resistido.

O exercício resistido, caracterizado pela realização de contrações musculares contra resistências graduáveis e progressivas, no cardiopata, é reconhecido como uma estratégia de tratamento segura e com benefícios na força muscular, na capacidade funcional, na qualidade de vida e no controle sintomático [10-13]. No entanto, em algumas doenças cardíacas como a IC, o exercício resistido pode ser limitado por respostas hemodinâmicas exacerbadas, desencadeadas pelo desequilíbrio do SNA e hipersensibilidade do ergorreflexo [14-16]. A modulação da resposta exacerbada ao exercício poderia ser uma importante estratégia de tratamento em pacientes com esta condição.

Dentre os diversos tratamentos utilizados com objetivo de minimizar o desequilíbrio do SNA e modular o ergorreflexo, a Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea (TENS), devido sua propriedade de modulação do SNA [17-19], tem gerado esperanças na promoção de potenciais efeitos hemodinâmicos. No entanto, apesar das especulações, estudos comparando os benefícios hemodinâmicos da TENS a grupo placebo e/ou controle mostraram resultados conflitantes [20-21]. Por este motivo, o uso terapêutico da TENS com o objetivo de promover efeitos hemodinâmicos são ainda inconclusivos (**lacuna 1**).

Embora haja alguns resultados divergentes sobre os efeitos hemodinâmicos da TENS, diversas pesquisas demonstraram a capacidade da TENS em modular o sistema simpático [17-19]. Em pesquisas realizadas por nosso grupo, a TENS aplicada em região de gânglios toraco-cervicais (TENStg) demonstrou, em indivíduos aparentemente saudáveis, ser eficaz na modulação de ergorreflexo em exercício estático [18], na melhora da eficiência mecânica durante exercício aeróbico de alta intensidade [22] e na redução da pressão sistólica central durante repouso [23]. Os recentes achados desta terapia alimentaram esperanças para promoção de controle de mecanismos fisiopatológicos da IC de forma simples e não-invasiva, com potenciais efeitos benéficos durante a prática de exercício. No entanto, estudos que observaram os efeitos da TENS em pacientes com IC são escassos. Além disso, pelo nosso conhecimento, não existe estudo que avalie os efeitos da TENStg nesta população durante exercício físico, em especial na modalidade resistida (**lacuna 2**).

Na presente dissertação, buscou-se agrupar os elementos: doenças cardiovasculares, TENStg e exercício resistido, com o intuito de aprofundar o conhecimento nestas duas lacunas do conhecimento. Para isso, realizou-se dois trabalhos distintos: (1) uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar, em pesquisas independentes, os efeitos hemodinâmicos da intervenção TENS com grupos placebo e/ou controle e (2) um ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo cruzamento, para avaliar os efeitos da TENStg na resposta cardiovascular e no desempenho muscular durante exercício resistido em indivíduos com IC de etiologia isquêmica.

1.2 OBJETIVO DO TRABALHO

A presente dissertação possui dois objetivos: (1) levantar, de forma metodológica, o estado da arte dos efeitos hemodinâmicos da aplicação da TENS (revisão sistemática) e comparar os resultados dos trabalhos encontrados com esta temática (metanálise); e (2)

verificar os efeitos da TENSg no comportamento cardiovascular e muscular em indivíduos com IC isquêmica durante programa de exercício resistido (estudo experimental).

1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

A presente dissertação, intitulada “*Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea: efeitos hemodinâmicos e efeitos durante o exercício resistido*”, tem como objeto central dois temas distintos: “TENS e Efeitos Hemodinâmicos” e “TENS: Efeitos Durante Exercício Resistido”. A presente dissertação foi organizada da seguinte maneira:

Neste **Capítulo 1** foi apresentada a contextualização geral, os objetivos e a organização da presente dissertação.

O **Capítulo 2** refere-se ao tema “TENS: Efeitos Hemodinâmicos”. O capítulo apresentará um referencial teórico, buscando levantar o estado da arte dos principais conceitos e objetos empregados no capítulo, a saber: SNA e TENS. O objetivo deste capítulo é fundamentar o manuscrito intitulado “*Hemodynamic Effects induced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: a Systematic Review and Meta-analysis*” (com tradução literal “Efeitos Hemodinâmicos induzidos pela Eletroestimulação Nervosa Transcutânea”) apresentado no **Anexo A** e submetido para a revista *Heart Failure Review* (com tradução literal “Revisões de Insuficiência Cardíaca”) (normas da revista apresentadas no **Anexo B**).

O **Capítulo 3** refere-se ao tema “TENS: Efeitos Durante Exercício Resistido em Indivíduos com Insuficiência Cardíaca Isquêmica”. Este capítulo, parcialmente embasado no capítulo 2, será introduzido com um referencial teórico sobre os temas: Insuficiência Cardíaca, Efeitos do TENS no Ergorreflexo e Exercício Resistido. Este capítulo é o referencial teórico do manuscrito no formato de artigo completo apresentado no **Anexo C** e intitulado “*Effects of Cervico-Thoracic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Cardiovascular Response and Muscle Performance during Leg Resistance Exercise in Ischemic HF*” (traduzido como “Efeitos da eletroestimulação nervosa transcutânea cérvico-torácica na resposta cardiovascular e desempenho muscular durante exercício de resistência na perna em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica” escrito nas normas (**anexo D**) da Revista Europeia de Cardiologia Preventiva (*European Journal of Preventive Cardiology*)).

Finalmente, o **Capítulo 4** apresenta as conclusões acerca do que foi desenvolvido e explorado.

2 NEURO-ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA: EFEITOS HEMODINÂMICOS

Este capítulo apresenta o referencial teórico sobre os temas Sistema Nervoso Autônomo e TENS, os quais fundamentam o manuscrito que será apresentado no Anexo A.

2.1 BREVE CONTEXTO

Diversas pesquisas avaliando os efeitos hemodinâmicos da TENS apresentaram resultados divergentes, por isso, o uso da TENS para a modulação hemodinâmica ainda é controverso. Para parte dos pesquisadores, os efeitos hemodinâmicos da TENS está hipoteticamente relacionado com a interação da TENS com o sistema simpático. Por este motivo, neste capítulo, foi feita uma breve revisão sobre SNA e seu componente simpático para fundamentação do tema “Efeitos Hemodinâmicos da TENS”.

2.2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.2.1 Sistema Nervoso Autônomo

2.2.1.1 Visão Panorâmica do Sistema Autônomo

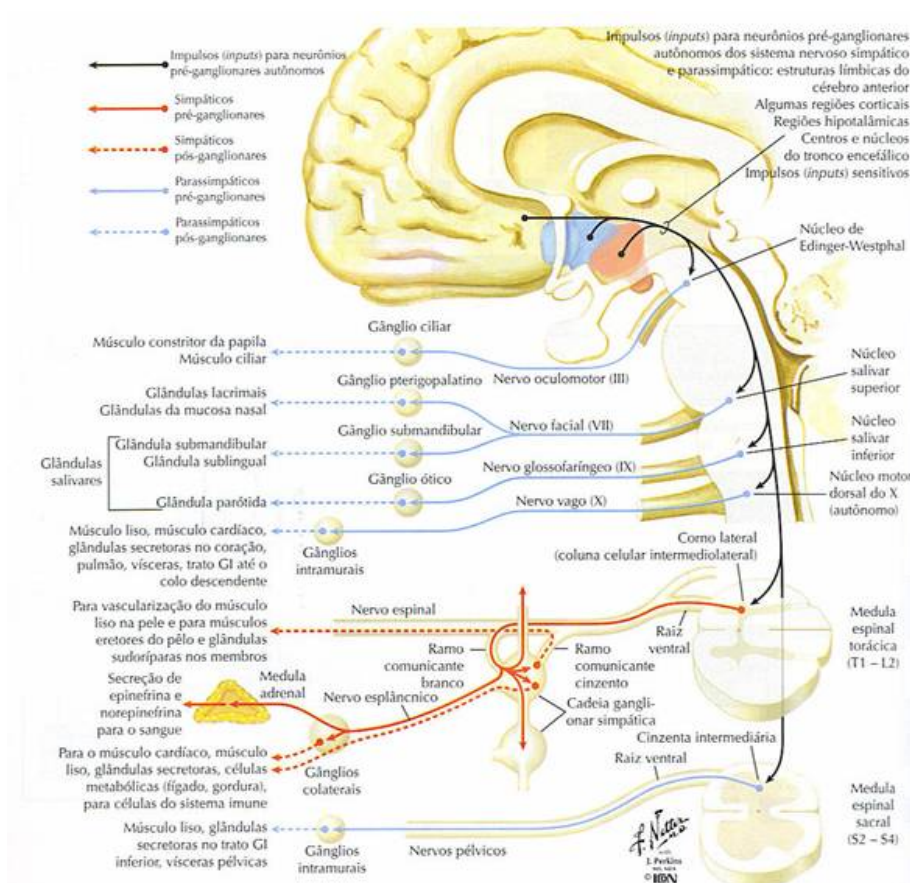
O SNA é a parte do sistema nervoso que, por meio de conexões nervosas e neurônios, controlam, de forma involuntária, as atividades em glândulas e em musculatura lisa de vísceras e vasos sanguíneos ([Figura 2-1](#)). De forma geral, a função do SNA é contribuir com a homeostase corporal, atuando em conjunto com o sistema endócrino e somático no ajuste imediato e em longo prazo para manutenção hemodinâmica das necessidades corporais. [24]

O SNA é constituído de fibras aferentes e eferentes. As fibras eferentes do SNA realizam sinapse em um gânglio autonômico e, posteriormente, seus axônios pós-ganglionares, finos e amielinizados, formam um denso plexo ao redor do órgão-efetor. Quando as fibras pós-ganglionares atingem a proximidade das células efetoras, liberam neurotransmissores, os quais promovem a ação no órgão-efetor. [24]

O SNA possui dois componentes antagonistas, anatomicamente e funcionalmente diferentes entre si: o sistema simpático e o parassimpático. Basicamente, os sistemas

simpáticos e parassimpáticos se diferem na origem das fibras pré-ganglionares, na distribuição das fibras pós-ganglionares e no neurotransmissor por eles utilizados. [24]

Figura 2-1 Visão Panorâmica do Sistema Nervoso Autônomo



Fonte: Rubin e Safdieh (2008) [25]

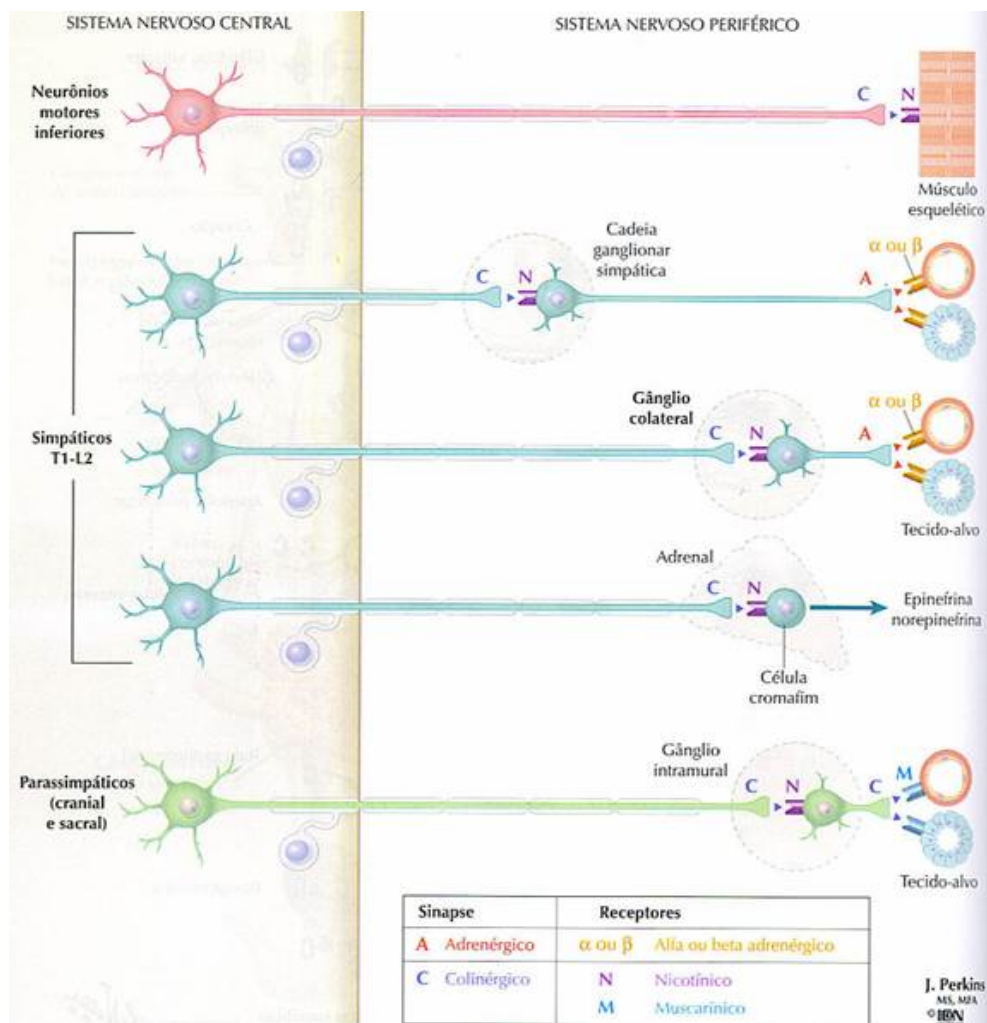
Enquanto as fibras pré-ganglionares do sistema simpático emergem-se dos segmentos tóraco-lombares, no sistema parassimpático, as fibras emergem do tronco cerebral e do segmento sacral. As fibras pós-ganglionares simpáticas praticamente se difundem por todo corpo, enquanto as fibras parassimpáticas estão restritas principalmente aos órgãos viscerais. Outra característica importante, que lhes confere a ação antagonista, é o neurotransmissor utilizado pelas fibras pós-ganglionares. Enquanto as fibras parassimpáticas pós-ganglionares são colinérgicas, liberando acetilcolina, as fibras simpáticas são adrenérgicas, liberando noradrenalina. [24]

Normalmente, os componentes simpáticos e parassimpáticos atuam harmonicamente para manutenção do equilíbrio dinâmico do órgão-efetor, podendo atuar, inclusive, de forma simultânea, oscilando o predomínio, o tônus, de um componente sobre o outro em diferentes situações. [24]

2.2.1.2 Sistema Autônomo Simpático: Organização Morfofuncional

O componente periférico do sistema simpático é composto por fibras aferentes e eferentes, ambas com fibras pré-ganglionares e pós-ganglionares (Figura 2-2). O componente eferente possui gânglios simpáticos paravertebrais, próximo ao tronco simpático [1,2]. Os corpos dos neurônios pré-ganglionares eferentes percorrem a coluna intermediolateral da medula espinhal, emergindo via raiz ventral dos segmentos T1 a L2 da medula, juntamente com as fibras somáticas [24]. Logo após a fusão entre a raiz ventral e dorsal da medula, as fibras simpáticas pré-ganglionares, mielinizadas [26], deixam o nervo espinhal, por meio do ramo comunicante branco, para formar feixes interconectados aos gânglios simpáticos paravertebrais, denominado tronco simpático [24-26] (Figura 2-1). As fibras pós-ganglionares, por sua vez, percorrem diferentes caminhos para comunicar-se ao órgão efector.

Figura 2-2 Nervos do Sistema Nervoso Autônomo

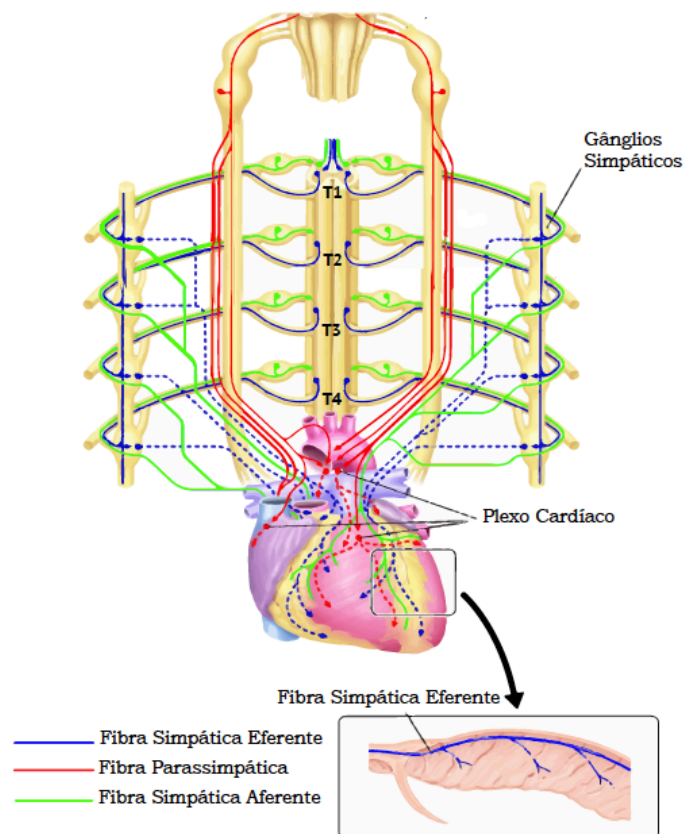


Fonte: Rubin e Safdieh (2008) [25]

2.2.1.3 Sistema Simpático Cardíaco

O sistema simpático cardíaco, esquematizado na [Figura 2-3](#), é composto por fibras pré-ganglionares eferentes que emergem dos segmentos T1 a T4 da medula espinhal [24-26]. Parte das fibras pré-ganglionares realizam sinapse com fibras pós-ganglionares ao nível ganglionar, enquanto outra parte de fibras pré-ganglionares continuam ininterruptamente através do gânglio, para formar 3 gânglios cervicais: gânglio cervical superior, médio e inferior [27,28]. Em 80% da população, as fibras pré-ganglionares do gânglio cervical inferior e do gânglio torácico superior se fundem, formando o gânglio estrelado. Apesar de grande variação de posição e formato entre indivíduos, o gânglio estrelado, normalmente, está situado entre o processo transverso da vertebra C7 e a cabeça da primeira costela [28,29].

Figura 2-3 Esquematização das Ineruações Cardíacas



Legenda: As fibras eferentes simpáticas pré-ganglionares (linha azul contínua) que inervam o coração, emergem de corno anterior da medula nos segmentos T1 a T4, fazem sinapse com fibras eferentes simpáticas pós-ganglionares (linha azul tracejada) no nível dos gânglios simpáticos. As fibras simpáticas, juntamente com fibras parassimpáticas (linha vermelha) formam o plexo cardíaco. Fonte: Adaptado de Kimura et al (2012) [31].

A partir dos gânglios cervicais superiores, médios e estrelado (ou cervicais inferiores e torácicos superiores em indivíduos que não possuem o gânglio estrelado) partem fibras pós-ganglionares que formam os nervos cardíacos cervicais superiores, médios e inferiores, respectivamente. Os nervos cardíacos cervicais, juntamente com fibras que partem dos gânglios torácicos e ramos parassimpáticos direcionam-se à proximidade do coração e formam o plexo cardíaco [24,25,30]. As fibras pós-ganglionares do plexo cardíaco se projetam da base ao ápice cardíaco. Tais fibras, compostas tanto por fibras eferentes e aferentes, formam densas ramificações, as quais, mais presentes no subepicárdio e no sistema de condução, influenciam as diferentes regiões cardíacas, controlando efetivamente a função cardíaca [31].

As fibras eferentes pós-ganglionares simpáticas liberam norepinefrina nas células do sistema de condução e do subepicárdio, promovendo efeitos cronotrópicos (aumento da frequência cardíaca), dromotrópicos (aumento da condutância atrioventricular), inotrópicos (aumento da força contrátil) e lusitropico (aumento da velocidade de relaxamento), com consequente elevação do débito cardíaco [31,32].

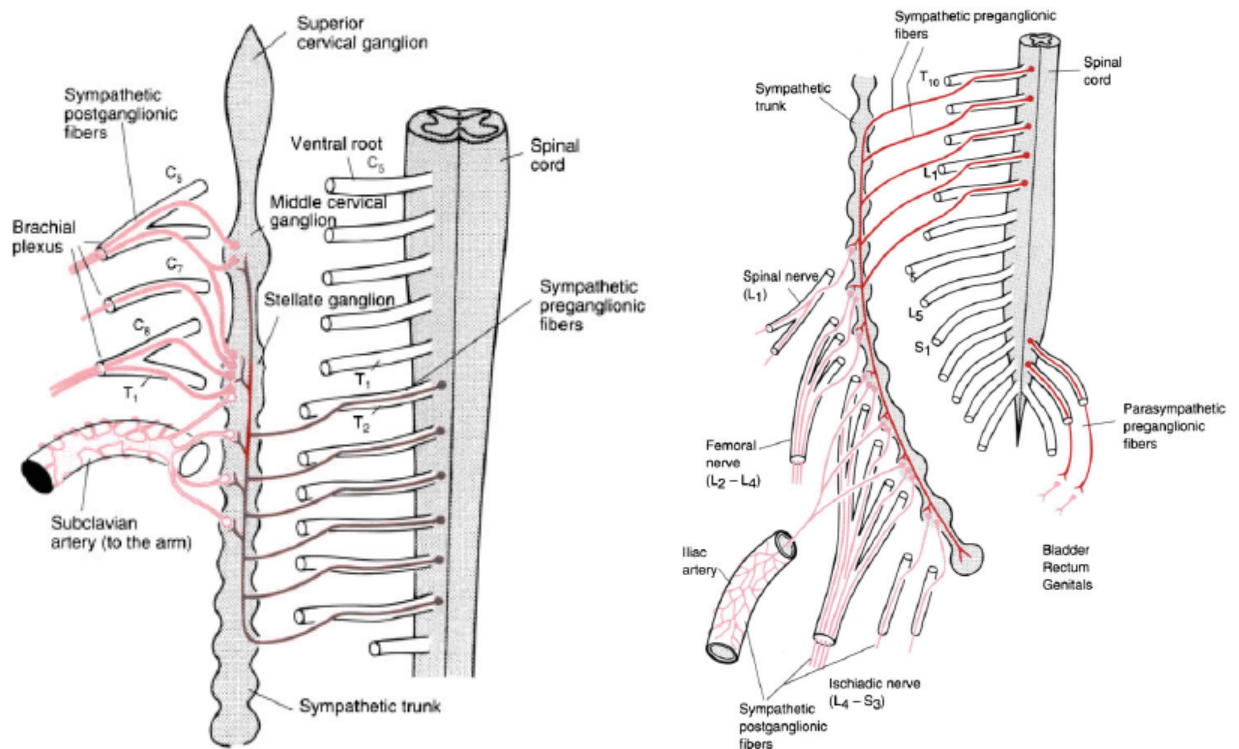
2.2.1.4 Efeitos do Sistema Simpático em Vasos Sanguíneos

Fibras pós-ganglionares simpáticas eferentes também inervam vasos sanguíneos do corpo. Os vasos sanguíneos dos membros superiores são inervados por fibras pós-ganglionares que emergem de segmentos torácico alto, T1 a T6, e percorrem juntamente com fibras somáticas de C5 a T1 e artéria subclávia. Para inervar os vasos sanguíneos dos membros inferiores, fibras pré-ganglionares emergem de T10 a L2 e fazem sinapse com fibras pós-ganglionares ao nível de tronco simpático. Parte das fibras pós-ganglionares percorrem os caminhos dos nervos somáticos que emergem de L1 a S3 e outra parte percorre os caminhos de grandes artérias, como a artéria ilíaca (**Figura 2-4**). As fibras pós-ganglionares simpáticas eferentes liberam norepinefrina e epinefrina na proximidade dos vasos sanguíneos, as quais promovem contração de musculatura lisa dos vasos, aumentando a resistência vascular. [24]

O tônus da musculatura lisa de vasos sanguíneos não é estimulado apenas por fibras simpáticas pós-ganglionares, mas também por fatores circulantes, como as catecolaminas e Angiotensina II [32]. As catecolaminas liberadas pela glândula suprarrenal provoca ação vascular inibitória em vasos sanguíneos musculares, com consequente vasodilatação, e ação

vascular excitatória em vasos sanguíneos não-musculares, com consequente vasoconstrição [24-32]. A Angiotensina II é um vasoconstritor circulante, o qual possui efeito neuromodulador positivo, aumentando a liberação de norepinefrina e epinefrina pelo terminal pré-sináptico, promovendo aumento da atividade simpática local [32].

Figura 2-4 Inervação Simpática dos Membros Superiores e Inferiores



Legenda: À esquerda a inervação de membros superiores. À direita a inervação dos membros inferiores. Fonte: Brodal (2004) [24]

2.2.1.5 Regulação Cardiovascular e Hemodinâmica

O controle hemodinâmico se dá pela interação de complexos mecanismos que regulam a pressão arterial de forma rápida (segundos a minutos) ou lenta (horas a dias), pela ação de mecanismos neurais, neuro-humorais e de distribuição de fluido corporal [33]. O foco de interesse da presente dissertação está nas modulações de ação temporal rápida.

Os mecanismos de regulação rápida agem de forma reflexa, em poucos segundos, e são caracterizados pela ação de mecanismos neurais de natureza autonômica e podem atuar com a interação de mecanismos neuro-humorais [33]. O centro regulatório deste mecanismo localiza-se na região anterolateral do bulbo raquidiano. Nesta região localiza-se diversos

núcleos, os quais interagem entre si e com outras áreas do sistema nervoso central (SNC) para regular a atividade cardiovascular e hemodinâmica [34,35].

Para ordenar a atividade eferente, o SNC recebe informações das vias aferentes. O barorreflexo é o mecanismo regulatório mais relevante para o controle da pressão arterial [33,36]. Os barorreceptores, estruturas localizadas no coração e em grandes artérias, são terminações nervosas ativadas por mudanças na pressão das câmaras cardíacas e por estiramento dos elementos elásticos das paredes dos vasos [37].

Existem três grupos de barorreceptores endocárdicos: (1) receptores endocárdicos nas junções das veias cava superior e inferior com o átrio direito e das veias pulmonares com o átrio esquerdo. Este grupo de receptores são conectados ao SNC por fibras vagais mielinizadas. Quando estimulados pela distensão mecânica atrial, atuam reflexamente com cronotropismo positivo devido aumento da atividade simpática em nodo sinoatrial, sem alteração de atividade vagal eferente no coração e de atividade simpática miocárdica; (2) receptores endocárdicos difusos, conectados ao SNC por vias vagais não-mielinizadas. Quando ativados, respondem com redução da atividade simpática e aumento da atividade vagal para o coração; e (3) receptores endocárdicos difusos conectados ao SNC por via simpática. [37]

Os barorreceptores presentes em grandes artérias, como aorta e carótida, quando ativados emitem sinais aferentes através dos nervos vago e glossofaríngeo para o núcleo do trato solitário, que transmite essa informação ao centro vasomotor do bulbo [36]. As informações aferentes, ao chegarem no centro vasomotor, estimulam respostas reflexas eferentes as quais promovem ações pressóricas inibitórias. Tais ações pressóricas envolvem simultaneamente a inibição do sistema simpático e estimulação do parassimpático [36], com consequente redução da frequência cardíaca e da contratilidade.

2.2.2 Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea

2.2.2.1 Definição e Visão Geral

A Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS), evidenciada a partir da década de 60 por seus efeitos analgésicos [38,39], é uma terapia caracterizada pelo uso de uma corrente elétrica de baixa frequência e despolarizada, aplicada por meio de eletrodos na superfície da pele para promover diferentes efeitos. Seus efeitos são atribuídos a uma hiperestimulação sensorial que inibe ou modula a função, ou parte da função, da estrutura que interage com a estimulação elétrica. [40]

A modulação da corrente é determinada de acordo com os objetivos da terapia. Os parâmetros moduláveis são: (1) posicionamento dos eletrodos; (2) frequência de pulso, referente à quantidade de pulsos por segundo expressa em Hertz (Hz); (3) comprimento de onda, referente ao tempo de duração da onda expresso em microssegundos (μ s); e (4) amplitude da onda, referente à intensidade da corrente expressa em miliampères (mA). Estes ajustes permitem que o estímulo elétrico interaja com diferentes estruturas nervosas. [40]

Esta interação entre diferentes estruturas a partir da modulação da corrente foi demonstrada por alguns autores. Um exemplo é a seleção do tipo de fibras moduladas a partir da frequência de pulso. Estimulação elétrica de alta frequência (entre 80-130 Hz) ativa fibras sensoriais A β e promovem diminuição da transmissão do sinal aferente da dor para medula, enquanto a estimulação elétrica com frequências menores (2-5 Hz), ativam principalmente fibras A α , causando a liberação de vasodilatadores endógenos [40-43].

Ao longo de décadas aprofundando o estudo sobre os mecanismos fisiológicos de atuação da TENS, descobriu-se que seus efeitos não se limitavam apenas ao controle da dor. Pesquisas demonstraram que este dispositivo possuía diversos efeitos não-analgésicos, os quais possibilitaram seu uso para doenças e objetivos distintos. No tópico a seguir, será abordado efeitos cardiovasculares da TENS e, em seguida, o mecanismo de ação.

2.2.2.2 Efeitos Cardiovasculares da Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea: Evolução Histórica

Grande parte do conhecimento sobre os efeitos e mecanismos fisiológicos da TENS se deve aos estudos iniciais sobre o efeitos da TENS no controle da dor. Foi neste contexto que, na segunda metade da década de 80, Mannheimer et al. [44-46] realizaram alguns

estudos para avaliar os efeitos da TENS no controle da angina. Além de promover o controle da dor, Mannheimer et al. demonstraram que a aplicação torácica da TENS promoveu o aumento da capacidade de exercício, diminuiu sinais eletrocardiográficos de isquemia e reduziu tempo de recuperação durante teste em ciclo-ergômetro em indivíduos com angina.

Contemporâneo às primeiras pesquisas dos efeitos cardiovasculares da TENS, Kaada et al [47-50] desenvolveu uma série de pesquisas com o objetivo de verificar o efeito vasodilatador promovido pela TENS em indivíduos com insuficiência vascular periférica. Os autores investigaram diversos mecanismos de ação e atribuíram este efeito a um mecanismo simpato-inibitório.

Wong e Jette (1984) observaram que ao aplicar diferentes frequências da TENS em um dos membros superiores, ocorria maior queda de temperatura nos dois membros superiores durante o uso do TENS em comparação com o placebo. Esse efeito foi atribuído à modulação simpática promovida pela TENS. [19]

Williams et al (1991) observaram redução da pressão diastólica de indivíduos hipertensivos durante o uso da TENS aplicada em pontos de acupuntura, porém não levantaram hipóteses sobre os mecanismos fisiológico para este efeito. [51]

Chauhan et al. (1994) observaram que a TENS promoveu aumento do fluxo coronário durante repouso em indivíduos com síndrome X e coronariopatas, porém esta melhora de fluxo não foi observada em indivíduos submetidos a transplante cardíaco. Dessa forma, os autores concluíram que esses efeitos eram mediados por um mecanismo neural. [52]

Por outro lado, Indergand e Morgan (1994) [21] realizaram um estudo para verificar o efeito da TENS, aplicada em nervos periféricos, no fluxo sanguíneo periférico. Os autores não encontraram influencia da TENS no fluxo sanguíneo. Em 1995, os mesmo autores aplicaram a corrente interferencial em região de gânglios tóraco-cervicais, mas também não encontraram efeitos no fluxo sanguíneo [53]

Sanderson et al. (1995) [20] realizaram um estudo com o uso da TENS aplicada no tórax e nas costas, durante cinco diferentes situações: repouso, *tilt test*, estímulo gelado em face, manobra de Valsalva e teste *Handgrip*. Em cada situação, foram avaliadas respostas na frequência cardíaca e pressão arterial. Os autores observaram que TENS produziu uma menor pressão diastólica de pico durante teste *Handgrip* e atribuíram este efeito à modulação do sistema nervoso simpático.

Jessurum et al (1998) [54] observaram, em coronariopatas com história de angina, o fluxo sanguíneo coronário em vasos com e sem estenose, durante o uso do TENS aplicado em região pericárdica. Os autores observaram a influência da TENS na modulações regionais da vasomotricidade quando vasos com estenose apresentaram vasoconstrição e vasos sem estenose, vasodilatação. Os autores não levantaram hipóteses sobre este mecanismo. Acreditamos que a heterogênea distribuição funcional dos nervos simpáticos cardíacos em indivíduos com doenças cardíacas [55] pode estar relacionado a estes achados.

Cramp et al (2000) [56] observaram melhora da perfusão sanguínea durante aplicação da TENS de baixa frequência (4 Hz) e alta frequência (110 Hz) no nervo mediano. Esses efeitos foram mais intensos durante aplicação da TENS de baixa frequência. Os autores, hipoteticamente, atribuíram estes achados à modulação simpática.

Sherry et al (2001) [57] ao aplicar a TENS em nervos periféricos no membro inferior, observaram que, quando aplicada em intensidades abaixo do limiar motor, a TENS promoveu redução da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo na perna estimulada, mas não na contralateral. Quando aplicada TENS com intensidade acima ou no limiar motor, esses efeitos não foram identificados. Os autores concluíram que os efeitos dependem da intensidade de aplicação da corrente elétrica.

Baker et al. (2007) [58] verificaram que a TENS, aplicada em região tóraco-cervical, melhorou o sinal de oximetria de pulso, em pacientes em transporte emergencial pré-hospitalar. Este efeito foi hipoteticamente atribuído à melhora da perfusão periférica.

Durante aplicação da TENS de baixa frequência (2 Hz) na superfície do nervo radial no membro dominante, Lazarou et al (2009) [59] compararam os efeitos na pressão arterial da corrente de alta ou baixa intensidade. Os autores não encontraram efeitos hemodinâmicos e atribuíram a ausência de efeitos hemodinâmicos à frequência da corrente utilizada.

Hallén et al (2010) [60] aplicaram TENS (80 Hz) no membro superior, com intensidades abaixo e acima do limiar motor, em indivíduos saudáveis e com angina *pectoris* refratária. Os autores compararam a resistência vascular dose-dependente entre indivíduos saudáveis e com angina e observaram que indivíduos saudáveis possuem melhor resposta vasodilatadora do que indivíduos com angina. Os autores atribuíram este achado a presença de disfunção endotelial em coronariopatas, a qual interferiria na ação do TENS nesta população.

Jones et al. (2011) [61] aplicaram TENS de baixa frequência (2 Hz) com intensidade abaixo do limiar motor, aplicado em região do braço, mais especificamente no ponto de acupuntura PC6, e observaram que a TENS produziu estabilidade das respostas hemodinâmicas durante a mudança postural.

Stein et al (2011) [62] verificaram os efeitos da TENS de baixa (10 Hz) e alta (100 Hz) frequência aplicada em região de gânglios tóraco-cervicais sobre a variabilidade da frequência cardíaca e concluíram que TENS de baixa frequência reduz atividade simpática e aumenta atividade parassimpática, enquanto TENS de alta frequência promoveu estimulação simpática.

Vieira et al. (2012) [18] aplicaram a TENS em região de gânglios tóraco-cervicais de jovens e idosos aparentemente saudáveis. Durante teste de *Handgrip* associado a avaliação de metaborreflexo, avaliaram resposta pressórica e comportamento do fluxo sanguíneo no membro inferior. Observou-se atenuação de ambos: resposta pressórica cardíaca e reflexo vasoconstritor em membro inferior. Este efeito foi atribuído à modulação do ergorreflexo promovido pela TENS.

2.2.2.3 : Neuro-Estimulação Elétrica Transcutânea: Mecanismo de Ação

Os achados de Mannheimer et al. [44-46] e Kaada et al [47-50], na década de 80, guiaram uma série de novos estudos com o objetivo de verificar os efeitos cardiovasculares e bioquímicos do uso da TENS em saudáveis e cardiopatas. Grande parte das evidências sobre o mecanismo de ação dos efeitos cardiovasculares são oriundas de pesquisas com estimulação elétrica de forma invasiva. Estes achados tem guiado os mecanismos de ação dos efeitos cardiovasculares eletricamente-induzidos. Duas teorias de mecanismos de ação são descritas: (1) mecanismo simpato-inibitório e (2) mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos.

A teoria do mecanismo simpato-inibitório é explicado pela redução funcional eletricamente-induzida da sensibilidade de receptores nicotínicos das fibras simpáticas pré-ganglionares. A teoria deste mecanismo foi obtida em pesquisas que administraram bloqueadores ganglionar ou de receptores nicotínicos durante aplicação de corrente elétrica e observaram abolição do efeito vasodilatador eletricamente-induzido [19,20, 60, 63,64].

A teoria de liberação de vasodilatadores endógenos é explicada por um mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos pela ativação antidrômica de fibras sensitivas. A

corrente elétrica antidromicamente despolariza terminais nervosos sensitivos, os quais contem diversos vasodilatadores endógenos. A liberação destes vasodilatadores promovem os efeitos vasculares periféricos. A teoria deste mecanismo foi obtida em pesquisa que utilizaram bloqueadores de agentes que induzem a formação de vasodilatadores em nível de terminais sensitivos durante aplicação de estimulação elétrica e observaram a atenuação da vasodilatação eletricamente-induzida. Esta pesquisa sugeriu que a liberação de vasodilatadores endógenos não acontecia somente em nível periférico, mas também em outros tecidos, como na própria coluna espinhal. [60, 64-66]

De forma geral, ambos mecanismos parecem estar envolvidos nos efeitos cardiovasculares, associados também a outros mecanismos como alívio da dor e abertura de vasos sanguíneos colaterais [64]. Entretanto a magnitude desses eventos dependem da região de aplicação. A depender da região onde a corrente elétrica foi aplicada, efeitos cardiovasculares podem ser observados em nível periférico ou em nível cardíaco. As [Tabela 2-1](#) e [Tabela 2-2](#) apresentam, respectivamente, ambos mecanismos.

Apesar dos achados sobre dos efeitos cardiovasculares eletricamente-induzidos acima descritos, as diferentes metodologias aplicadas em pesquisas com o uso da TENS, proporcionaram achados com distintos efeitos hemodinâmicos. Resultados, ora conflitantes, não permitiram um consenso sobre os efeitos hemodinâmicos da TENS. Diante do exposto, no próximo tópico, um manuscrito que compara os efeitos da TENS na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica será apresentado.

Tabela 2-1 Mecanismo de Ação dos Efeitos Vasculares Eletricamente-Induzidos no Sistema Vascular Periférico

Local	Mecanismo	Ação	Efeito
Sistema Vascular Periférico	Atividade Antidrômica em fibras sensoriais	Liberação de Neuropeptídeos	Proteção endotelial, Angiogênese e Vasodilatação
	Diminuição do fluxo simpático	Regulação de receptores α -adrenérgicos	Vasodilatação
	Supressão da transmissão dolorosa	Alívio da dor	Redução da isquemia dor-induzida
	Estimulação elétrica de artérias colaterais	Abertura de artérias colaterais	Vasodilatação

Fonte: Wu et al. (2008) [64]

Tabela 2-2 Mecanismos de Ação dos Efeitos Cardíacos Eletricamente-Induzidos

Local	Mecanismo	Ação	Efeito
Sistema Cardiovascular	Regulação do Sistema Nervoso Cardíaco Intrínseco		Melhora da Função Cardíaca
	Aumento ou Redistribuição do Fluxo Sanguíneo Coronário		Melhora da Função Cardíaca
	Liberação de neuropeptídeos	Modulação de vias alfa e beta-adrenérgicas	Melhora da Função Cardíaca
	Supressão da Transmissão dolorosa	Alívio de Angina	Melhora da Função Cardíaca

Fonte: Wu et al. (2008) [64]

3 NEURO-ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA: EFEITOS DURANTE EXERCÍCIO RESISTIDO

Este capítulo refere-se ao tema “TENS: Efeitos durante exercício resistido em indivíduos com Insuficiência Cardíaca”. Este capítulo é o embasamento teórico do manuscrito apresentado no Anexo C.

3.1 BREVE CONTEXTO

Os estudos sobre os efeitos da TENStg são consensuais em relação à modulação do sistema autônomo simpático, sistema o qual se encontra hiperativo na IC. Os recentes achados desta terapia alimentaram esperanças para promoção de controle de mecanismos fisiopatológicos desta doença, com potenciais efeitos benéficos durante a prática de exercício. No entanto, ainda não há estudos que observaram os efeitos da TENStg durante exercício resistido nesta população. Este assunto, portanto, será abordado neste capítulo.

3.2 REFERENCIAL TEÓRICO

3.2.1 Insuficiência Cardíaca

Conceituada como a incapacidade do coração de bombear a quantidade suficiente de sangue para manutenção das demandas metabólicas tissulares, a IC é uma doença que se apresenta como via final de grande parte de outras doenças cardíacas [67,68]. Métodos terapêuticos para o tratamento da IC são publicados desde o início do século XX. Apesar de grande investimento em elucidar os questionamentos acerca deste tema, a IC ainda é um desafio clínico na área da saúde, tratando-se de um problema epidemiológico em progressão. Por ser objeto de parte da presente dissertação, a seguir será realizado o referencial teórico sobre o tema.

3.2.1.1 Definição

A IC é uma complexa síndrome clínica que resulta de qualquer comprometimento estrutural ou funcional de enchimento ventricular ou de ejeção de sangue pelo coração. Tais comprometimentos podem ser resultados de distúrbios do pericárdio, miocárdio, endocárdio, válvulas cardíacas, grandes vasos ou anormalidades metabólicas [69]. Conseqüentemente, o

coração torna-se incapaz de bombear quantidade suficiente de sangue para manutenção das demandas metabólicas tissulares [67-69].

A IC pode ser associada a um vasto espectro de anormalidades funcionais do coração, que pode variar de indivíduos com tamanho normal do ventrículo esquerdo e fração de ejeção preservada a indivíduos com severa dilatação do ventrículo esquerdo e fração de ejeção reduzida [67,69]. Dessa forma, a sintomatologia na IC está condicionada a presença de disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, com acometimento uni ou biventricular. Entretanto, na maioria dos casos de IC, a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo é a mais predominante [67] mesmo que, em grande parte dos casos, as disfunções sistólica e diastólica coexistam [69].

3.2.1.2 Epidemiologia

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, no ano de 2011, a IC foi a 8ª maior causa de morte, sendo responsável por aproximadamente 2,4% do total de mortes. Segundo estes mesmos dados, o percentual de morte causado pela IC aumenta com a idade. Aproximadamente 70% do total de indivíduos que possuíram IC como causa-mortis morreram a partir da 7ª década de vida. A IC foi responsável por aproximadamente 1% do total de mortes por todas as causas entre indivíduos de 40 a 49 anos, e mais de 4% em indivíduos de 80 anos ou mais. Conseqüentemente, a IC deixou de ser a 22ª maior causa de morte entre indivíduos com 40 a 49 anos, para ser a 6ª maior causa de mortes em indivíduos acima de 70 anos [2,70].

No ano de 2012, no Brasil, a IC foi a 6ª maior causa de internações, totalizando mais de 248 mil internações. Segundo esses mesmos dados, a IC possuiu uma média de permanência hospitalar de 6,7 dias, tendo como gasto total com hospitalização cerca de R\$ 289 milhões no ano de 2012. Com uma taxa de mortalidade de 9,33%, a IC foi a 5ª maior causa de morte hospitalar, sendo responsável por 5,5% do total de mortes hospitalares no Brasil [70,71].

Em relação a sobrevida, um estudo populacional no condado americano de Olmsted, Minnesota, apontou em 5 anos uma sobrevida de 75% em indivíduos com IC sintomática e 20% em indivíduos com IC severa [72]. Um estudo prospectivo em um hospital público do estado de São Paulo avaliou 263 internações consecutivas de pacientes com IC em classe III e IV da escala funcional da *New York Heart Association*. Neste estudo, os autores

encontraram a taxa de mortalidade de 8,8%. Dos que receberam alta hospitalar, 55,5% morreram ou tiveram algum evento clínico necessitando de nova internação no primeiro ano após alta hospitalar [73].

3.2.1.3 Classificação

Classificar a IC é uma etapa fundamental da avaliação do paciente pois determina o prognóstico, o tratamento e severidade, contribuindo com a avaliação da progressão da doença [67]. A IC é comumente classificada baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, na sintomatologia e na progressão da doença.

Quando classificada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a IC pode ser separada em dois grupos: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ou IC com fração de ejeção preservada. Por ser mais prevalente e ser objeto de nosso estudo, a presente dissertação limitou-se à definição da ICFEr. Na literatura não há um consenso quanto a definição da ICFEr, sendo utilizadas frações de ejeção entre $\leq 35\%$ a $\leq 40\%$ para definir a presença de fração de ejeção reduzida. Para mérito de padronização, na presente dissertação, será utilizado como valor de referência para diagnóstico clínico da IC, fração de ejeção $\leq 40\%$, valor sugerido no mais recente consenso do *American College of Cardiology Foundation* e *American Heart Association* [69]. Na presente dissertação os termos ICFEr e IC são utilizados como sinônimos.

A classificação quanto a sintomatologia e evolução da doença fornece informações úteis e complementares sobre a presença e a gravidade da IC ([Tabela 3-1](#)). A classificação quanto a sintomatologia mais utilizada é a escala funcional da *New York Heart Association* – NYHA, a qual leva em consideração o estado sintomático e a capacidade do paciente de realizar exercícios. A escala do *American College of Cardiology Foundation and American Heart Association* – ACCF/AHA enfatiza o desenvolvimento e progressão da doença. Ambas classificações são utilizados para descrever indivíduos e populações, sendo a primeira um preditor independente de mortalidade e a segunda relaciona-se com a sobrevida [69].

3.2.1.4 Insuficiência Cardíaca de Etiologia Isquêmica

A IC também é classificada quanto a etiologia. A definição etiológica da doença influencia diretamente no modelo fisiopatológico e hemodinâmico, bem como no prognóstico e estratégia terapêutica [67]. A definição da etiologia pode ser obtida a partir da

história clínica, exame físico, eletrocardiograma e exames laboratoriais. Algumas classificações etiológicas da IC são Isquêmica, Chagásica, Hipertensiva, Alcoólica, Idiopática, entre outras [67]. Apesar de outros fatores poderem provocar a IC, a miocardiopatia isquêmica é uma das principais causas para o aumento do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção [69], sendo responsável por cerca de 60% das causas de IC na população americana [74]. Por essa razão e por ser o objeto de nosso estudo, a presente dissertação limitar-se-á a definição da etiologia isquêmica.

A classificação etiológica da IC isquêmica engloba a investigação da história clínica e exames complementares. A presença de fatores de risco para doença arterial coronariana e de história de prévia de infarto agudo do miocárdio, revascularização do miocárdio e angioplastia coronariana podem indicar uma IC de possível causa isquêmica. A presença de áreas eletricamente inativas ou sinais de isquemia miocárdica no eletrocardiograma e alteração de contratilidade segmentar no ecocardiograma também são fortes indicadores da etiologia isquêmica. [67]. Na presença de IC aguda, em pacientes que apresentam quadro clínico indicativo de isquemia, exames para avaliação da viabilidade miocárdica são importantes uma vez que na presença de isquemia e viabilidade miocárdica é indicado revascularização para reversibilidade da disfunção contrátil [67]. Pacientes com disfunção ventricular sistólica instalada podem permanecer assintomáticos por períodos de tempo variáveis em decorrência da ativação de mecanismos adaptativos [67,69].

Tabela 3-1 Classificação da insuficiência cardíaca quanto a evolução e sintomatologia

Estágios da IC segundo ACCF/AHA	Classificação funcional da IC segundo NYHA
Risco elevado para IC, mas sem alteração estrutural cardíaca ou sintomas de IC	nenhum
Doença cardíaca estrutural sem sinais ou sintomas da IC	I Sem limitação para atividade física. Atividade física não provoca sintomas da IC
Doença cardíaca estrutural com sintomas anteriores ou atuais de IC	I Sem limitação para atividade física. Atividade física não provoca sintomas da IC II Leve limitação para atividade física. Confortável em repouso, mas apresenta sintomas da IC durante atividade física III Acentuada limitação para atividade física. Confortável em repouso, mas apresenta sintomas da IC durante atividade física leve IV Incapaz de realizar atividade física sem sintomas de IC ou com sintomas de IC durante repouso
IC refratária	IV Incapaz de realizar atividade física sem sintomas de IC ou com sintomas de IC durante repouso

IC, indica insuficiência cardíaca; ACCF, *American College of Cardiology Foundation*; AHA, *American Heart Association*; NYHA, *New York Heart Association*. Fonte: Yancy et al (2013) [69]

3.2.1.5 Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Isquêmica

A classificação dos estágios da IC proposta pelas ACCF/AHA, ao incluir indivíduos com risco de desenvolvimento da IC sem alteração estrutural cardíaca, aponta que o surgimento da IC está vinculado a um processo prévio à injúria ventricular. No caso da IC isquêmica, o mecanismo envolvido principal é a disfunção endotelial, a qual precede e acompanha a evolução do processo aterosclerótico ao surgimento da doença arterial coronariana [75-77].

A doença arterial coronariana progride com miocardiopatia isquêmica e consequente disfunção ventricular. Esta disfunção ventricular deflagra mecanismos adaptativos como a hiperatividade simpática e complexos padrões de alterações neuro-humorais e inflamatórios. Devido estes mecanismos adaptativos, a IC pode permanecer assintomática por tempo variado. Porém, com a falência deles, a IC torna-se francamente sintomática [75,76].

Com a evolução da doença, os distúrbios hemodinâmicos iniciais se associam às alterações sistêmicas neuro-humorais e inflamatórias, repercutindo com apoptose de miócitos e alterações estruturais em nível tecidual cardíaco, caracterizando o remodelamento ventricular [78]. Semelhante deterioração dos componentes musculares também ocorre na musculatura esquelética. Estas, por sua vez, podem ser controladas e, em alguns casos, revertida pela prática de exercício físico [16].

3.2.1.6 Insuficiência Cardíaca e Exercício Físico

Em pacientes com IC, o exercício físico induz várias adaptações morfofuncionais que justificam a inclusão da atividade física como parte essencial do tratamento do paciente com IC. Foram descritos aumento da capacidade máxima de exercício, aumento da força e resistência à fadiga muscular, melhora da disfunção autonômica, redução do tônus simpático, aumento do tônus vagal, reversão de disfunção endotelial, interferindo positivamente no prognóstico, na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes com IC. [79-82]

3.2.1.7 Insuficiência Cardíaca e Reflexo Pressórico do Exercício

As respostas cardiovasculares durante o exercício são iniciadas por um mecanismo ‘*feedforward*’ mediadas por um comando central o qual envolve córtex motor, hipotálamo e regiões locomotoras do mesencéfalo, ativando, simultaneamente, funções motoras,

cardiovasculares e pulmonares. Com a continuidade do exercício, sinais metabólicos e mecânicos captados no músculo esquelético por aferentes musculares grupo III e IV, os chamados ergorreceptores, promovem feedback para centros cardiovasculares no cérebro, desencadeando o reflexo pressórico do exercício. O reflexo pressórico do exercício tem como função principal aumentar precisamente a entrega de oxigênio em áreas de maior demanda metabólica. Em resposta à ativação de ergorreceptores, ocorre o aumento do fluxo simpático eferente sistêmico, promovendo, no sistema cardiovascular, o aumento do débito cardíaco e uma resposta vasoconstrictora em musculatura esquelética inativa, direcionando o fluxo sanguíneo para musculatura ativa. Associado ao reflexo pressórico do exercício, centro respiratório é ativado elevando a ventilação. [83-85]

Em pacientes com IC, decorrentes às alterações musculoesqueléticas comuns na IC, os ergorreceptores encontram-se hiperativo. Esta condição associada ao estado de simpático-excitatório desta população desencadeiam, durante o exercício, respostas pressóricas e respiratórias exacerbadas e incompatíveis com a intensidade do exercício, contribuindo para fadiga precoce e baixa capacidade de exercício característica na IC.

3.2.2 Neuro-estimulação Elétrica Transcutânea e Ergorreceptores

Os ergorreceptores são receptores localizados na musculatura esquelético. Estes receptores são sensíveis a dois tipos de estímulos: mecânico ou químico. A contração muscular promove um estímulo mecânico percebido por mecanorreceptores musculares, os quais disparam sinais elétricos via fibras nervosas aferentes mielinizadas do tipo III. Como subprodutos do metabolismo muscular, metabólitos, como por exemplo ácido lático e íons de hidrogênio, acumulam no tecido muscular e estimulam metaborreceptores musculares, os quais disparam sinais elétricos via fibras nervosas aferentes amielinizadas do tipo IV. Ambas fibras nervosas aferentes tipo III e IV entram na medula espinhal via corno dorsal estimulando centros respiratórios e cardiovascular. [86-88]

Algumas pesquisas com o uso do TENS, no entanto, demonstraram conseguir modular agudamente este reflexo.

Sanderson et al. (1995) realizaram um estudo com o uso da TENS aplicada no tórax e nas costas. Durante teste de *Handgrip*, teste comumente utilizado para avaliação de ergorreflexo, os autores avaliaram respostas na frequência cardíaca e pressão arterial. Os

autores observaram que durante o uso da TENS, os voluntários obtiveram menor pressão diastólica de pico durante teste *Handgrip* em comparação com o controle. [20]

Similar resultado foi encontrado por Hollman e Morgan (1997). As autoras realizaram um estudo avaliando o efeito da TENS, durante teste *handgrip*, com dois posicionamento de eletrodos da TENS: membro do *handgrip* e membro inferior. Quando a TENS foi posicionada no membro do *handgrip*, durante o teste observou-se menor pressão sistólica e atividade simpática muscular reflexa em comparação ao placebo. [89]

Sherry et al (2001) ao aplicar a TENS em nervos periféricos no membro inferior durante teste *Handgrip*, observaram que a TENS não promoveu benefícios na resistência vascular ou no fluxo sanguíneo na perna estimulada, durante teste *Handgrip*. [57]

Mais recentemente, estudo de nosso grupo de pesquisa, Vieira et al. (2012) aplicaram a TENS em região de gânglios tóraco-cervicais de jovens e idosos aparentemente saudáveis. Durante teste de *Handgrip* associado a avaliação de metaborreflexo, avaliaram resposta pressórica e comportamento do fluxo sanguíneo no membro inferior. Observou-se atenuação de ambos: resposta pressórica cardíaca e reflexo vasoconstritor em membro inferior. Este efeito foi atribuído à modulação do ergorreflexo promovido pela TENS. [18]

Estes achados sustentam a hipótese que a TENS interfere no reflexo pressórico do exercício, modulando sinais em fibras nervosas aferentes tipo III e IV. O mecanismo de ação deste processo ainda é desconhecido.

3.2.3 Exercício Resistido

3.2.3.1 Exercício Resistido e Insuficiência Cardíaca

O exercício resistido é caracterizado pela realização de contrações musculares contra resistências graduáveis e progressivas. Esta modalidade de exercício, também conhecida como treinamento de força, é considerada parte essencial em programas de condicionamento físico e reabilitação.

Como efeito desta modalidade de exercício, são descritos aumento da força e resistência muscular, melhora da capacidade funcional, aumento da resistência a fadiga, além de benefícios na qualidade de vida e no processo saúde-doença em indivíduos com IC. [11, 82, 90]. Além disso, o exercício resistido tem sido indicado por ser uma atividade

considerada mais segura que a modalidade aeróbica e por reduzir custos por internações hospitalares e morbimortalidade [91,92].

3.2.3.2 Exercício Isocinético

O exercício isocinético é uma modalidade de exercício resistido caracterizado pela contração muscular com movimento articular de velocidade constante durante toda amplitude de movimento. A figura mostra um exemplo de aparelho, dinamômetro isocinético, o qual permite a realização deste exercício. A importância clínica desta modalidade de exercício baseia-se na capacidade do aparelho em modular o nível resistência contra o movimento para a manutenção da velocidade de movimento angular da articulação. Este mecanismo permite a avaliação (1) do torque, medida da força perpendicular ao eixo de rotação expresso em Newtons (Nm); (2) do trabalho realizado, medida de energia realizada para aplicação da força ao longo do movimento articular expresso em Joule (J); e (3) da potência do movimento, medida de energia concebida a cada unidade de tempo expressa em Watts (W). Por estes motivos, o dinamômetro isocinético é considerado o padrão-ouro para avaliação da função muscular [93].

Figura 3-1 Exemplo de Dinamômetro Isocinético Computadorizado



Legenda: Observa-se na figura o posicionamento para o exercício de flexo-extensão do joelho esquerdo no dinamômetro computadorizado Biodex System 4. Fonte: Web site Biodex (<http://www.biodex.com>).

4 CONCLUSÕES

CONCLUSÕES (OBJETIVO 1)

O manuscrito apresentado no **Anexo A** demonstrou que, nos estudos incluídos, a aplicação da TENS promoveu significativa redução na pressão arterial sistólica e diastólica e na frequência cardíaca em comparação com grupo controle e placebo.

CONCLUSÕES (OBJETIVO 2)

O manuscrito apresentado no **Anexo C** demonstrou que a neuro-estimulação elétrica transcutânea aplicada em região tóraco-cervical não foi suficiente para promover efeitos na resposta cardiovascular e no desempenho muscular durante uma sessão de exercício resistido isocinético de membro inferior em indivíduos com insuficiência cardíaca isquêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mansur ADP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, Antonio L, César M, et al. *Original Article Epidemiologic Transition in Mortality Rate from Circulatory Diseases in Brazil*. Arq Bras Cardiol. 2009;93(5):468–472.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informática do SUS - DATASUS. Mortalidade Geral dos Dados Preliminares de 2010 das Estatísticas Vitais em Informações de Saúde. <http://w3.datasus.gov.br> [on line]. Acesso em fevereiro de 2014.
3. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. *Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):265–274.
4. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism*. J Am Coll Cardiol. 1991;17(5):1065–1072.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation 2012;125(1):e2–e220.
6. Clark A, Coats A. *Mechanisms of exercise intolerance in cardiac failure: abnormalities of skeletal muscle and pulmonary function*. Curr Opin Cardiol. 1994;9(3):305–314.
7. Giannuzzi P, Tavazzi L, Meyer K. *Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients*. Eur Hear J 2001;22(2):125–135.
8. Martins-Pinge MC. *Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training*. Brazilian J Med Biol Res 2011;44(9):848–854.
9. Brum PC, Bacurau a. VN, Medeiros a., Ferreira JCB, Vanzelli a. S, Negrão CE. *Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function*. Brazilian J Med Biol Res 2011..44(9):827–835.
10. Braith RW, Stewart KJ. *Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease*. Circulation 2006. 113(22):2642–50.
11. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, Caputo JL. *Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure*. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2009;29(5):294–8
12. Hare DL, Ryan TM, Selig SE, Pellizzer AM, Wrigley T V, Krum H. *Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure*. Am J Cardiol. 1999;83(12):1674–1677, A7.
13. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, et al. *Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow*. J Card Fail. 2004;10(1):21–30.

14. Scott a. C, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek a., Hooper J, et al. Chemical Mediators of the Muscle Ergoreflex in Chronic Heart Failure: A Putative Role for Prostaglandins in Reflex Ventilatory Control. *Circulation* 2002.106(2):214–220.
15. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis* 2007. 49(5):366–84.
16. Coats a J, Clark a L, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson P a. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J [Internet]*. 1994 Aug;72(2 Suppl):S36–9.
17. Gademan MG, Sun Y, Han L, Valk VJ, Schaliij MJ, van Exel HJ, Lucas CM, MaanAC, Verwey HF, van de Vooren H, Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, van der Wall EE, Swenne CA. Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 20;152(2):237-41.
18. Vieira PJC, Ribeiro JP, Cipriano G, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(4):1327–34.
19. Wong R a, Jette DU. Changes in sympathetic tone associated with different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther* 1984. Apr;64(4):478–82.
20. Sanderson JE, Tomlinson B, Lau MS, So KW, Cheung AH, Critchley JA, et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes. *Clin Auton Res*. 1995;5(2):81–4.
21. Indergand HJ, Morgan BJ. Effects of High-Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Limb Blood Flow in Healthy Humans. *Phys Ther*. 1994;74(4):361–7.
22. Tomasi, F; Maldaner, V; Da Silva, M.L; Cipriano, G. Jr; Chiappa, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation sluggish pulmonary oxygen uptake kinetics and speeds heart rate kinetics. In: Rehabilitation 26th Annual Meeting, 2011. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, 2011.
23. Lucena, M.; Lima, A; Silva, Vinicius ; Martin, J. ; Tadeu, L. G. ; Neves, L. ; Tomasi, Fernanda ; Chiappa, G. ; Cipriano, Gerson . Accute effect of the transcutaneous electrical stimulation on central blood pressure in healthy middle aged and adults using arterial applanation tonometry method. In: 67 Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2012, Recife. Melhores temas livres do Congresso SBC 2012/ Jovem Pesquisador, 2012. v. 99. p. 1-148
24. Brodal P. GA. *The Central Nervous System: Structure and Function*. 3th ed. New York. Oxford: 2004. Chapter 18, the peripheral autonomic nervous system; p. 371-96.
25. Rubins, M. *Netter Neuroanatomia Essencial*. Rio de Janeiro: ed. Elsevier, 2008.
26. Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect* 1978 Oct:151–8.

27. Wisco JJ, Stark ME, Safir I, Rahman S. A heat map of superior cervical ganglion location relative to the common carotid artery bifurcation. *Anesth Analg* 2012. 114(2):462–5.
28. Elias M. Cervical Sympathetic and Stellate Ganglion Blocks. *Pain Physician* 2000 [cited 2014 Mar 19];3(3):294–304.
29. Slappendel R, Thijssen H, Crul B, Merx J. The Stellate Ganglion in Magnetic Resonance Imaging: a quantification of the anatomic variability. *Anesthesiology* 1995. 83(3):424–6.
30. DeTurk WE, Cahalin LP. *Fisioterapia Cardiorrespiratória: Baseada em Evidência*. São Paulo (SP): Artmed; 2007.
31. Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res* 2012. 110(2):325–36.
32. J Boogers M, E Veltman C, J Bax J. Cardiac autonomic nervous system in heart failure: imaging technique and clinical implications. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Feb;7(1):35–42.
33. Mathias CJ, Bannister SR. *Autonomic Failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 5th. Oxford (UK): Oxford: 2013.
34. Cravo S, Rosa D, Kalassa F. Os núcleos vasomotores do bulbo ea regulação cardiovascular: novas evidências e novas questões. *Med (Ribeirao Preto)* 2006. 39(1):89–100.
35. Llewelly-Smith and Verberne. *Central Regulation of Autonomic Functions*. 2nd Edition. New York. Oxford: 2011.
36. Purves, D; Augustine, GJ; Fitzpatrick, D et al. *Neuroscience*. 3rd edition. Sunderland: Sinauer: 2007.
37. Irigoyen MC, Consolim-colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens* 2001. 8(1):55–62.
38. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 1967. 155 (3758):108
39. Strassburg H, Krainick J, Thoden U. Influence of transcutaneous nerve stimulation (TNS) on acute pain. *Journal of Neurology*. 1977;217(1):1-10
40. Johnson MI. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Electrotherapy: evidence-based practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone: 2008. 286.
41. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 257-63.
42. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994.
43. Stamford JA. Descending control of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75(2):217-27.

44. Mannheimer C, Emanuelsson H, Waagstein F, Wilhelmsson C. Influence of naloxone on the effects of high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation in angina pectoris induced by atrial pacing. *British heart journal*. 1989 p. 36–42.
45. Mannheimer C, Carlsson CA, Ericson K, Vedin A, Wilhelmsson C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris. *Eur Heart J* 1982;3:297-302.
46. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985;71:308-16.
47. Kaada B, Olsen E, Eielsen O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: III. Increase in plasma VIP in normal subjects and in Raynaud's disease. *Gen Pharmacol*. 1984;15(2):107-13.
48. Kaada B, Eielsen O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: II. Serotonin implicated. *Gen Pharmacol*. 1983;14(6):635-41.
49. Kaada B, Eielsen O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: I. Failure to block the response by antagonists of endogenous vasodilators. *Gen Pharmacol*. 1983;14(6):623-33.
50. Kaada B, Helle KB. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: IV. In vitro bioassay of the vaso-inhibitory activity of sera from patients suffering from peripheral ischaemia. *Gen Pharmacol*. 1984;15(2):115-22.
51. Williams T, Mueller K, Cornwall MW. Effect of acupuncture-point stimulation on diastolic blood pressure in hypertensive subjects: a preliminary study. *Phys Ther*. 1991 Jul;71(7):523-9.
52. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):694-702.
53. Indergand HJ, Morgan BJ. Effect of Interference Current on Forearm Vascular Resistance in Asymptomatic Humans. *Phys Ther*. 1995; 75(4): 306–12.
54. Jessurun G et al. Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery. *Am J Cardiol* 1998. 15;82(8):921–6.
55. Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res* 2012. 110(2):325–36.
56. Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol*. 2000;20(2):150–7.
57. Sherry JE, Oehrlein KM, Hegge KS, Morgan BJ. Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance. *Phys Ther*. 2001 Jun;81(6):1183-91.

58. Barker R, Lang T, Hager H, Steinlechner B, Hoerauf K, Zimpfer M, et al. The influence of stellate ganglion transcutaneous electrical nerve stimulation on signal quality of pulse oximetry in prehospital trauma care. *Anesth Analg*. 2007; 104(5):1150-3
59. Lazarou L, Kitsios A, Lazarou I. Effects of intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pressure pain threshold and blood pressure in healthy humans: A randomized, double-. *Clin J Pain* 2009; 25(9):773–80.
60. Hallén K, Hrafnkelsdóttir T, Jern S, Biber B, Mannheimer C, DuttaRoy S. Transcutaneous electrical nerve stimulation induces vasodilation in healthy controls but not in refractory angina patients. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jul;40(1):95-101.
61. Jones AY, Kwan YL, Leung NT, Yu RP, Wu CM, Warburton DE. Electrical stimulation of acupuncture points and blood pressure responses to postural changes: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2011 May;20(3):e67-74.
62. Stein C, Dal Lago P, Ferreira JB, Casali KR, Plentz RD. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci*. 2011 Dec 7;165(2):205-8.
63. Olyaei GR, Talebian S, Hadian MR, Bagheri H, Momadjed F. *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympathetic skin response*. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:23e28
64. Wu M, Linderoth B, Foreman RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci* [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2014 Mar 7];138(1-2):9–23.
65. Norrsell H, Eliasson T, Mannheimer C, et al. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover. *Eur Heart J* 1997;18:1890e1896.
66. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 257-63.
67. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. (2009). Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*, 93(1), 1-71.
68. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. (1993) *Am J Cardiol*, 71:3C-11C
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 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. *Circulation* 2013. 128(16):e240–319.

70. Cipriano Jr, Gerson ; Cipriano, G. F. B ; Neves, L.M.T., ; BORGHI-SILVA, A. ; Arena, Ross . Cardiovascular Disease Prevention and Implications for Worksite Health Promotion Programs in Brazil. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 56, p. 493-500, 2013.
71. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informática do SUS - DATASUS. Mortalidade Geral dos Dados de 2012 do Sistema de Informações Hospitalares do SUS. <http://w3.datasus.gov.br> [on line]. Acesso em fevereiro de 2014.
72. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors J a, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007. Mar 27;115(12):1563–70.
73. Barreto A, Carlo C Del. Re-Hospitalizações e Morte por Insuficiência Cardíaca - Índices Ainda Alarmantes. *Arq Bras Cardiol*. 2008 [cited 2014 Mar 19];91(5):335–41.
74. He J, Ogden L, Bazzano L, Vupputuri S, Loria C, Whelton P. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women. *Arch Intern Med*. 2001;161:996–1002.
75. Colucci W.S. BE. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: Braunwald E. *Tratado de Doenças Cardiovasculares*. . Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.; 2006.
76. Bocchi E. A. FSMA. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: Nobre F., Serrano Jr C. V. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Barueri, SP: Manole, 2005.
77. Burch PR. Coronary heart disease. Tests of etiological hypotheses. *American heart journal*. 1977;93(6):805-6.
78. Bocchi et al. I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol* [Internet] 2005. 85(III):1–45. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s3/a01v85s3.pdf>
79. Meka N, Katragadda S, Cherian B, Arora RR. Endurance exercise and resistance training in cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(2):115–21.
80. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1858–66.
81. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1602–8.
82. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Aug 2 [cited 2014 Feb 4];58(6):561–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798416>

83. Williamson JW. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Exp Physiol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Feb 5];95(11):1043–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3035817&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
84. Markel T a. Aging and the Exercise Pressor Reflex in Humans. *Circulation* [Internet]. 2003 Jan 27 [cited 2014 Mar 19];107(5):675–8. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000055190.81716.AB>
85. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci* [Internet]. 2001 Jul 20;90(1-2):66–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485294>
86. Amann M, Runnels S, Morgan DE, Trinity JD, Fjeldstad AS, Wray DW, et al. On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans. *J Physiol*. 2011;589(Pt 15):3855–3866.
87. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):367–383.
88. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*. 2010;588(Pt 7):1117–1127.
89. Hollman JE, Morgan BJ. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the pressor response to static handgrip exercise. *Phys Ther*. 1997;77(1):28–36.
90. Carpinelli R. Critical Review of a Meta-Analysis for the Effect of Single and Multiple Sets of Resistance Training on Strength Gains. *Med Sport*. 2012;16(3):122–130.
91. Smart N, Marwick, TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*. 2004; 116 (10): 693-706
92. Hammond RL; Augustyniak, RA; Rossi, NF et al. Heart Failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000. 278:H818-28.
93. LEE E. BROWN AND JOSEPH P. WEIR. (ASEP) Procedures Recommendation I: Accurate Assessment Of Muscular Strength And Power. *Journal of Exercise Physiology*. 2001; 4(3):1-21.

ANEXOS

Anexo A MANUSCRITO 1

O presente manuscrito, redigido nas normas da revista “Heart Failure Reviews” (Anexo B), foi submetido e aguarda parecer da revista. As figuras são apresentadas após o tópico de referências bibliográficas.

HEMODYNAMIC EFFECTS INDUCED BY TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION: A SYTEMATICS REVIEW AND META-ANALYSIS.

Filippe Vargas de S. Campos¹, Laura Maria T. Neves¹, Vinicius Z. Maldaner da Silva¹, Graziella F. B. Cipriano¹, Gaspar R. Chiappa², Lawrence Cahalin³, Ross Arena⁴, Gerson Cipriano Jr¹

¹Sciences and Technologies in Health's Sciences, University of Brasilia, Brazil;

²Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

³Department of Physical Therapy, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami.

⁴Department of Physical Therapy and Integrative Physiology Laboratory, College of Applied Health Sciences, Department of Physical Therapy, Chicago, IL - USA.

Running title: Hemodynamic Effects TENS-induced

Correspondence to:

Gerson Cipriano Jr

Sciences and Technologies in Health's Sciences,

University of Brasilia, Brazil

QNN 14 Área Especial - Ceilândia Sul - CEP 72220-140

Brasília - DF - Brasil

+55 61 3107-8401 / +55 61 3107-8416

E-mail: cipriano@unb.br

Abstract

Background: Cardiovascular effects induced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) are hypothetically attributed to endogenous vasodilator release and sympathetic modulation. However, there is not a consensus about the hemodynamic effects induced by TENS. **Objectives:** The primary aims are to determine the acute effect of TENS on heart rate (HR), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in different populations. **Search Methods:** Electronic databases were searched, including: The Cochrane Library (online version 2012), PUBMED (1962- 2012), EMBASE (1980-2012) and LILACS (1980-2012). **Selection Criteria:** Randomized and controlled clinical trials were included when TENS was applied noninvasively with surface electrodes; included adults (aged ≥ 18 years) during rest; and compared TENS effect to control or placebo effects. **Data Collection and Analysis:** Two review authors extracted data independently. We assessed risk of bias using the Jadad scale. We calculated mean differences or standardized mean differences for outcomes. **Results:** Six articles, that included 247 subjects, met the eligibility criteria. Two studies included subjects with cardiovascular disease and four included apparently healthy subjects. Five studies used high frequency TENS. Five studies evaluated SBP, three DBP and four HR. There was a moderate reduction in SBP: 4.22 mmHg (95% CI: -4.59 to -3.86, $I^2=48\%$, $p<0.000$), a significant reduction in DBP: 2.59 mmHg (95% CI: -4.21 to -0.96, $I^2=61\%$, $p=0.002$) and a slight HR reduction: 2.61 bpm (95% CI: -4.38 to -0.85, $I^2=85\%$, $p=0.04$). The quality of most of the included studies was poor. **Conclusion:** TENS promoted a significant reduction in SBP, DBP and HR compared to control or placebo.

Key-words: TENS, Physical Therapy Modalities, Blood Pressure, Heart Rate.

Introduction

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) entails the application of varying combinations of frequency, intensity and electrodes placement with the goal of nerve stimulation to elicit a therapeutic effect [1]. TENS is generally believed to be a safe noninvasive method that produces analgesic effects [2]. It has been used in a variety of clinical settings to treat diverse acute and chronic conditions, and is a well-accepted modality among health professionals [1,2].

Beginning in the 1970s, several studies have been conducted with the aim of discovering the mechanism of action for the analgesic effects induced by TENS [3,4]. In evaluating the physiological mechanisms, some authors noticed that other non-analgesic effects were induced by TENS application. Among the observed non-analgesic responses, cardiovascular effects were described and hypothetically attributed to both endogenous vasodilator release [5,6] and sympathetic system modulation [7-9]. Other relevant findings from previous studies include a reduction in peripheral vascular resistance [10], improvement in peripheral blood flow [11], improvement in oxygen supply to the myocardium [12,13], enhanced symptomatic control of angina [12,13], reduction in myocardial oxygen demand [12,13], reduction in sympathetic outflow [7-9], modulation of the muscle ergoreflex [9,11,14] and reduction of epinephrine and norepinephrine systemic levels [15].

These findings contribute to the hypothesis that TENS is a beneficial intervention for several cardiovascular conditions, including hypertension, myocardial ischemia and heart failure. However, despite these cardiovascular effects, the use of TENS for hemodynamic control is not currently common in patients with cardiovascular disease. This is partly attributable to the fact that previous studies comparing the hemodynamics benefits of TENS applications to a placebo or control groups show conflicting results. In this context, a meta-analysis comparing TENS to a placebo and control group would help to more definitely determine clinical applicability. Therefore, the aim of our study was to systematically review the effects of TENS on hemodynamic measurements.

Methods

Criteria for considering studies for this review

Types of Studies

Studies were included if they were a full journal publication employing a randomized controlled or controlled design to assess the effect of TENS on hemodynamic behavior.

Types of Participants

Trials investigating a cohort of adults participants (aged 18 years and over) who were either considered apparently health or diagnosed with cardiovascular disease were considered for this review. Studies assessing patients diagnosed with cancer were excluded from this review.

Types of Intervention

Included studies used one or more direct treatment comparison of active TENS treatment (Noninvasive Spinal Cord Stimulation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Electroacupuncture Intervention, Electrical Stimulation Intervention) to placebo or another treatment modality. The TENS electrical current frequency was between 1 to 250 Hertz (Hz) applied noninvasively by surface electrodes. The placebo intervention was defined as a treatment group which used an identical TENS device but without any electric current. A control intervention was defined as no treatment or another treatment modality that did not include TENS.

Types of Outcome Measures

The main outcomes were systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP; measured by millimeters of mercury, mmHg) and heart rate (HR; measured by beat per minute, bpm).

Search methods for identification of studies

A number of different electronic databases were searched to identify eligible published studies, including: The Cochrane Library (online version 2012), PUBMED (1962 to 2012), EMBASE (1980 to 2012) and LILACS (1980-2012). Two reviewers analyzed the results independently. Searches were limited to randomized controlled trials (RCTs) and controlled trials (CTs) and a filter was applied to limit the search to human trials. There were no language restrictions. A sensitive search strategy for identifying RCTs was utilized during this review [16]. Additional studies were identified from the reference lists of retrieved studies, review articles and textbooks.

Search terms strategy

((("Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh] OR "Electroacupuncture"[Mesh]) NOT ("Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh] OR "Spinal Cord Stimulation"[Mesh] OR "Cardiac Pacing, Artificial"[Mesh] OR "Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Countershock"[Mesh] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[Mesh] OR "Vagus Nerve Stimulation"[Mesh]) AND ("Blood Pressure"[Mesh] OR "Hemodynamics"[Mesh] OR "Vasodilation"[Mesh] OR "Cardiovascular Physiological Processes"[Mesh] OR "Heart Rate"[Mesh] OR "Arterial Pressure"[Mesh] OR "Cardiovascular Physiological Phenomena"[Mesh]))

Data collection and analysis

Study selection

The references identified by the search strategy were screened by title and abstract with clearly irrelevant studies being discarded. For selection, abstracts had to clearly identify the study design, an appropriate population, and relevant components of the intervention as described above. The full-text reports of all potentially relevant trials were obtained and assessed independently by two review authors (FVSC and LMTN) for eligibility based on the defined inclusion criteria.

Studies that observed outcomes after a specific stimulus (e.g., handgrip test) were included only when the TENS effect was assessed before the stimulus was applied.

Quality assessment

The risk of bias in eligible trials was assessed independently by a single review author (FVSC) and verified by a second author (LMTN). The major quality issues assessed were the following: concealment of the allocation list, intention to treat analysis, outcomes assessment blinding, and description of losses and exclusions. The quality was also evaluated globally through the use of the scale proposed by Jadad et al [17].

Data Extraction

Relevant data regarding inclusion criteria (study design; participants; interventions including type of electrical stimulation, parameters of stimulation including duration, frequency, intensity, and pulse; comparisons; and outcomes), risk of bias (randomization, blinding, attrition, and control), and results were extracted. In studies that compared the effect of two or more parameters of electric current (e.g., two pulse frequencies, studies that observed the effect in cohorts with varying characteristics such as age and studies that observed the effect more than one time), optimal results were extracted.

Data extraction was undertaken independently by a single review author (FVSC) and checked by a second review author (LMTN). Inter-reviewer disagreements were resolved by consensus. The agreement ratio prior to amending any discrepancies was assessed using the kappa statistic and was found to be greater than 0.90. Study authors were contacted to seek clarification on the issues of reporting or to obtain further outcome details.

Analyses

Data were processed in accordance with the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [18]. For continuous variables, net changes were compared (i.e., TENS group minus control group to give differences) by weighted mean difference (WMD) and 95 % confidence interval (CI). The standard deviation was calculated for each study based on the change score method. Heterogeneity among included studies was explored qualitatively (by comparing the characteristics of included studies) and quantitatively (using the chi-squared test of heterogeneity and the I^2 statistic). Where appropriate, the results from included studies were combined for each outcome to give an overall estimate of treatment effect. Funnel plot analysis was used to assess for the existence of publication bias. The effect model for metanalysis was elected based on qualitative, quantitative and publication bias analysis. All analyses were conducted using Review Manager version 5.0.

Results

The initial search led to the identification of 425 studies, from which 13 studies were considered as potentially relevant and were retrieved for detailed analysis [5,9,11,14,19-27]. Only six articles met the eligibility criteria [5,19-23]. **Figure 1** shows the flow diagram of studies in this review. Excluded studies and reasons for their exclusion are detailed in **Table 1**.

The six studies included had a total of 247 patients. Of the six articles included, only two studied the effect of TENS in a cohort diagnosed with cardiovascular disease [21,23]. The other studies [5,19,20,22] included apparently healthy subjects (**Table 2**). The most commonly used electrical current was high frequency TENS; five studies used this current [5,19-21,23]. Only one study employed low

frequency TENS [22]. Two studies compared the effects between high and low frequency TENS [5,19]. One study placed the TENS electrodes on the mediastinal region, one on acupuncture points, and four other studies in the upper or lower limbs. **Table 3** summarizes the intervention description of these studies. The quality of most of the included studies was poor. In this context, the Jadad scale demonstrated that 5 articles (83%) presented with a score lower than 3 (out of 5) points (**Table 4**).

The fixed-effect model used for change in SBP as an outcome was based on quantitative evaluation of heterogeneity ($I^2 = 48\%$) and funnel plot analyses. For the effects of TENS on change in DBP and HR, a fixed-effect model was used. In both cases, this model was based only on funnel plot symmetry, despite a high degree of data heterogeneity.

TENS effect on systolic blood pressure

Five of these studies evaluated SBP [5,19-22]. Four studies used high frequency TENS [5,19-21] while the other used low frequency TENS [22]. There was a moderate reduction in SBP with the TENS intervention as compared to control [4.22 mmHg (95% CI: -4.59 to -3.86, $I^2 = 48\%$)]. This difference was statistically significant (p-value < 0.000). **Figure 2** illustrates this comparison.

TENS effect on diastolic blood pressure

Three articles evaluated DBP [5,20,22]. Two studies used low frequency TENS [5,22] and the third used high frequency TENS [20]. There was a significant DBP reduction with TENS intervention as compared to control [2.59 mmHg (95% CI: -4.21 to -0.96, $I^2 = 61\%$)]. This difference was statistically significant (p-value = 0.002). **Figure 3** illustrates this comparison.

TENS effect on heart rate

Four articles evaluated HR [5,20,21,23]. Three studies used high frequency TENS [20,21,23] and the fourth used low frequency TENS [5]. **Figure 4** illustrates this comparison. There was a slight HR reduction with TENS intervention as compared to control [2.61 bpm (95% CI: -4.38 to -0.85, $I^2 = 85\%$)]. This difference was statistically significant (p-value = 0.04).

Discussion

In this meta-analysis, we found that TENS application promoted reduced SBP, DBP and HR compared to control or placebo TENS in apparently health subjects as well as those diagnosed with cardiovascular disease. This is a relevant finding that can help guide use of TENS for hemodynamic modulation. To our knowledge, this is the first meta-analysis to evaluate the hemodynamic effects of TENS.

TENS showed a significant effect on hemodynamic control, inducing an acute reduction of 4.22 mmHg and 2.86 mmHg in SBP and DBP, respectively. Scientific evidence has shown the effect of various therapies in reducing blood pressure [28,29]. For example, aerobic exercise has been shown to modestly decrease SBP by 3.84 mmHg and DBP in 2.58 mmHg, values lower than observed in this meta-analysis [30]. Even so, reductions in BP at these levels are considered clinically significant over the long term [31,32] and one of the many accepted benefits of exercise training is the effect on hemodynamics. In this context, TENS may also have an important role to play in hemodynamic modulation.

Regarding the acute reduction in HR, TENS may also prove to play a useful role as a complementary treatment. Evidence shows that higher resting HR is associated with a greater risk of developing hypertension and atherosclerosis and that it is a significant predictor of cardiovascular morbidity and mortality [33]. Patients with coronary artery disease and heart failure who have a resting HR ≥ 70 bpm have an increased risk for cardiovascular death, hospitalization and coronary revascularization. It has been reported that for every increase of 5 bpm, there are concomitant increases of 8% in cardiovascular death, 16% in hospital admission for decompensated heart failure, 7% hospital admission for myocardial infarction and 8% in the eventual need for coronary revascularization [34].

Several investigators have hypothesized that TENS, at various intensities and frequencies, can decrease sympathetic outflow and produce a local release of relaxing endothelial factors [5-9]. The sympathetic-inhibitory effect is explained by a functional reduction, electrically-induced by high frequency TENS, in the sensitivity of nicotinic receptors located in the ganglionic level of the sympathetic fiber [7-9,35,36]. Another mechanism is the release of endogenous vasodilators, which is explained by antidromic activation of sensory fibers by low frequency TENS. The depolarization of the sensory nerve terminals induced by the antidromic electrical current triggers the relaxation of endothelial factors that act on the target organ of the stimulated fiber [35,37,38].

In general, both mechanisms may be involved in hemodynamic effects induced by TENS and may be also associated with other effects such as pain relief and enhanced collateral blood vessel recruitment. The magnitude of the hemodynamic effect induced by TENS may depend not only on the electrical current frequency, but also from the electrode application site. Depending on the application site, different target organs can be affected by TENS; consequently, differing effects on peripheral [7-11], cardiac [12,13] or systemic levels [15] can be achieved.

However, the limited number of studies that had blood pressure and heart rate as outcomes and the significant methodological variation of these studies limited a separate analysis of the application site and the current modality. Therefore, hemodynamic effects induced by TENS were analyzed in the same group, regardless of the electrical current type and the application site, as well as the population analyzed.

Regarding subject characteristics of included investigations, only two analyzed the effect of TENS in individuals diagnosed with cardiovascular disease. The pathophysiologic milieu associated with cardiovascular disease is reflected by a progressive activation of neurohormonal compensatory systems, such as sympathetic overactivity [39-41], which contribute to impaired vascular reactivity [42], decreased baroreflex sensitivity [43] and impaired BP and HR control [44]. The progression of these mechanisms is related to a poor prognosis in this population [32-34,45, 46]. As such, a reduction of sympathetic outflow is a valuable therapeutic target in these populations [46] and TENS may emerge as a potential therapeutic option.

However, in a complementary sub-analysis, in both studies including subjects with cardiovascular disease [21,23], the hemodynamic effects were found to be contradictory, not agreeing with our initial hypothesis. Both studies showed some important methodological limitations and may not be considered as a definite consensus on the absence of hemodynamic effects TENS-induced in this

population. Further studies are needed to evaluate the effect of TENS on hemodynamics in patients with cardiovascular disease.

Finally, this present systematic review and meta-analysis has some limitations that warrant consideration. The major limitation to this study is related to the limited number of publications eligible for consideration and poor study quality. Furthermore, another limitation is the moderate to high heterogeneity of the studies included, which may be related to variable characteristics in a small number of the trials studies.

Conclusion

TENS application promoted a significant reduction in SBP, DBP and HR compared to control or placebo TENS. This is a potentially clinically relevant finding that can expand the appropriate use of TENS to patients with cardiovascular conditions with the specific goal of improvement in hemodynamic status.

References

1. Sluka, K.A. and D. Walsh, Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*, 2003. 4(3): p. 109-21.
2. Nnoaham, K.E and Kumbang, J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. 3. CD003222.
3. Wolf, S.L. Perspectives on central nervous system responsiveness to transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys Ther*, 1978. 58(12):1443-9.
4. Malow, R.M and Dougher, M.J. A signal detection analysis of the effects of transcutaneous stimulation on pain. *Psychosom Med*, 1979. 41(2):101-8.
5. Hughes GS, Lichstein PR, Whitlock D, Harker C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther*, 1984 Jul;64(7):1062-6.
6. Kaada B, Eielsen O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: I. Failure to block the response by antagonists of endogenous vasodilators. *Gen Pharmacol*. 1983;14(6):623-33.
7. Wong RA, Jette DU. Changes in sympathetic tone associated with different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther*. 1984. 64(4): 478-82.
8. Bajada S, Touraine A. Transcutaneous sympathetic stimulation: effects of autonomic nervous function. *Clin Exp Neurol*. 1981;17:139-45.
9. Sanderson JE, Tomlinson B, Lau MS, So KW, Cheung AH, Critchley JA, Woo KS. *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes*. *Clin Auton Res*. 1995 Apr;5(2):81-4.
10. Sherry JE, Oehrlein KM, Hegge KS, Morgan BJ. *Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance*. *Phys Ther*. 2001 Jun;81(6):1183-91.
11. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR. *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects*. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Apr;112(4):1327-34.
12. Mannheimer C, Carlsson CA, Vedin A, Wilhelmsson C. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in angina pectoris*. *Pain*. 1986. 26(3):291-300.
13. Mannheimer, C., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris*. *Eur Heart J*, 1982. 3(4): p. 297-302.
14. Hollman JE, Morgan BJ. *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the pressor response to static handgrip exercise*. *Phys Ther*. 1997;77(1):28-36.

15. Mannheimer C, Emanuelsson H, Waagstein F. *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the influence of naloxone.* Pain. 1990. 41(1):27-34.
16. Dickersin, K., R. Scherer, and C. Lefebvre, *Identifying relevant studies for systematic reviews.* BMJ, 1994. 309(6964): p. 1286-91.
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Control Clin Trials 1996. 17(1):1-12.
18. Lundh A, Gotzsche PC (2008) *Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies.* BMC Med Res Methodol 8:22.
19. Campbell TS, Ditto B. *Exaggeration of blood pressure-related hypoalgesia and reduction of blood pressure with low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation.* Psychophysiology 2002. 39(4):473–81
20. Chu H, Li M-H, Juan S-H, Chiou W-Y. *Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motion sickness induced by rotary chair: a crossover study.* J Altern Complement Med 2012. 18(5):494–500.
21. Gademan MGJ, Sun Y, Han L, Valk VJ, Schalijs MJ, Van Exel HJ, et al. *Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients.* Int J Cardiol. 2011;152(2):237–41.
22. Lazarou L, Kitsios A, Lazarou I, Sikaras E, Trampas A. *Effects of intensity of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on pressure pain threshold and blood pressure in healthy humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Clin J Pain 2009. 25(9):773-80.
23. Jessurun G a, Tio R a, De Jongste MJ, Hautvast RW, Den Heijer P, Crijs HJ. *Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery.* Am J Cardiol 1998 15;82(8):921–6.
24. Indergand HJ, Morgan BJ. *Effects of High-Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Limb Blood Flow in Healthy Humans.* Phys Ther. 1994;74(4):361–7.
25. Indergand HJ, Morgan BJ. *Effect of Interference Current on Forearm Vascular Resistance in Asymptomatic Humans.* Phys Ther. 1995; 75(4):306–12.
26. Stein C, Dal P, Barcellos J, Rabello K, Della R, Plentz M. *Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects.* Auton Neurosci Basic Clin 2011;165(2):205–8.
27. Williams T, Mueller K, Cornwall MW, Mueller K. *Effect of Acupuncture-Point Stimulation on Diastolic Blood Pressure in Hypertensive Subjects : A Preliminary Study.* Phys Ther. 1991;71(7):523–9.
28. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial.* Lancet 1999. 353:611– 616.
29. Turnbull F, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials.* Lancet 2003; 362:1527–1535.
30. Whelton SP; Chin A, Xin X, He J. *Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials.* Ann Intern Med 2002. 136(7): 493-503.
31. Neal B, MacMahon S, Chapman N. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials.* Lancet. 2000; 356: 1955–1964
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; *Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* Lancet. 2002; 360: 1903–1913.
33. Palatini P and Julius S. *Elevated Heart Rate: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease.* Clin Exp Hypertens 2004. 26 (7-8): 637-644.

34. Fox et al. *Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial*. *The Lancet* 2008. 372 (6-12): 817–821.
35. Hallén K, Hrafnkelsdóttir T, Jern S, Biber B, Mannheimer C, Roy SD. *Transcutaneous electrical nerve stimulation induces vasodilation in healthy controls but not in refractory angina patients*. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(1):95–101.
36. Olyaei GR, Talebian S, Hadian MR, Bagheri H, Momadjed F. *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympathetic skin response*. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:23e28
37. Norrsell H, Eliasson T, Mannheimer C, et al. *Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover*. *Eur Heart J* 1997;18:1890e1896.
38. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. *Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)*. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 257-63.
39. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. *The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications*. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc 2009. 54(19):1747–62.
40. Kishi T, Hirooka Y. *Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure*. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:847172.
41. Lympelopoulous A, Rengo G, Koch WJ. *Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy*. *Circ Res* 2013;113(6):739–53.
42. de Macedo, A.R., et al., *Assessment of characteristic of the vasomotor control dynamics based on plethysmographic blood flow measurement*. *Physiol Meas*, 2008. **29**(2): p. 205-15.
43. La Rovere, M.T., et al., *Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction*. *Circulation*, 2002. **106**(8): p. 945-9.
44. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. *Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications*. *Hypertension* 2010. 56(1): 10–6.
45. Bacurau, A.V., et al., *Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training*. *J Appl Physiol*, 2009. **106**(5): p. 1631-40.
46. Floras, J.S., *Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(5): p. 375-85.

Figure 1. Study Flow Diagram

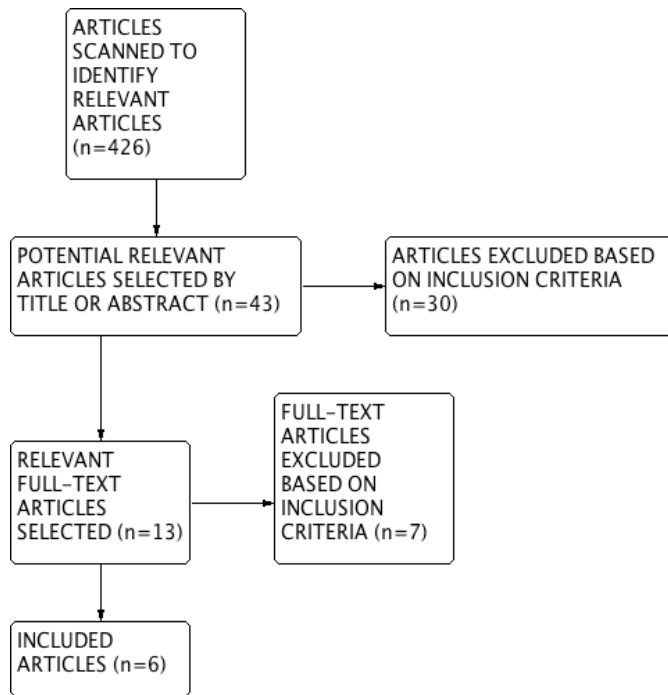


Table 1 - Characteristics of the Excluded Studies

Study	Reason for exclusion
Hollman (1997) [14]	Absence of baseline data
Indergand (1994) [24]	Arterial blood pressure data was extracted in mean blood pressure.
Indergand (1995) [25]	Interferential current was used.
Sanderson (1995) [9]	There are not values before TENS application at rest
Stein (2011) [26]	It is a uncontrolled study
Vieira (2012) [11]	There are not values before TENS application at rest
Williams (1991) [27]	High frequency (1000 Hz) was used.

Table 2 – Demographics and Clinical Characteristics of the Included Studies

Study	Description				TENS Group Description			Comparison Group	
	Study design	Population	n	Male (%)	Electrical	n	Age (years)	n	Age (years)
Campbell (2002) [19]	CT, C, R, CO	Apparently Healthy Subjects	45	100	HF and LF	45	22 ± 2.3	45	22 ± 2.3
Chu (2012) [20]	CT, C, R, CO	Apparently healthy young	15	100	HF	15	23.8 ± 2.6	15	23.8 ± 2.6
Gademan (2011) [21]	CT, C, HO	CHF with LVEF <40%	43	72	HF	20	62 ± 12	23	59 ± 10
Hughes (1984) [5]	CT, C, CO	Apparently Healthy Subjects	36	50	HF	9	26 ± 1	10	25 ± 2
					LF	12	25 ± 1	10	25 ± 2
Jessurum (1998) [23]	CT, C, HO	Coronary Artery Patients	18	56	HF	10	62 ± 11	5	61 ± 14
Lazarou (2009) [22]	CT, C, R, HO	Apparently Healthy Subjects	40	50	LF	10	24 (21-42)	10	22 (20-26)
					LF	10	22 (20-30)	10	22 (20-26)

Legend: HF means high frequency; LF, low frequency; CT, clinical trial; C, controlled; R, randomized; CO, cross-over; HO, hang-over; CHF, chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction. Age expressed in mean ± standard deviation, except for Lazarou (2009), which expressed in median (minimum and maximum).

Table 3 - Intervention Description of the Included Studies

Study	TENS Group Description						Comparison Group
	Electrical Current	Time (min)	Frequency (Hz)	Pulse (ms)	Intensity	Local	Description
Campbell (2002)	HF	30	100	110	Under-MT	On the dominant hand	Control
	LF	30	2	250	Under-MT	On the dominant hand	Control
Chu (2012)	HF	20	100	ns	ST	Midline posterior nuchal region and Zusanli acupoint ^a	Control
Gademan (2011)	HF	60	80	180	ST and Under-MT	Fibular and Tibial nerves	Exercise
Hughes (1984)	HF	30	104	530	ST and Under-MT	ns	Placebo
	LF	30	4.2	530	Supra-MT	ns	Placebo
Jessurum (1998)	HF	6	80	200	ns	Precordial area with referred anginal pain	Placebo
Lazarou (2009)	LF	30	2	250	Maximum-ST (33.5 mA) ^b	Radial nerve	Placebo
	LF	30	2	250	Under-ST (12.2 mA) ^b	Radial nerve	Placebo

Legend: HF means high frequency; LF, low frequency; MT, motor threshold; ST, sensitive threshold; ns, not specified; ^a, it is located below the knee, on the anterior tibialis muscle; mA, milliamperes; ^b, average value. Age expressed in mean \pm standard deviation, except for Lazarou (2009), which expressed in median (minimum and maximum).

Table 4 – Bias Evaluation of the Included Studies

Study	Bias Evaluation					Total
	Randomization		Blinding		Withdrawals and dropouts	
Campbell (2002)	1	1	0	0	0	2
Chu (2012)	1	0	0	0	1	2
Gademan (2011)	0	0	0	0	0	0
Hughes (1984)	1	0	1	-1	1	2
Jessurum (1998)	0	0	0	0	0	0
Lazarou (2009)	1	1	1	1	1	5

Commentary: Classification according to the Jadad scale.

Figure 2. Forest Plot of Comparison and Funnel Plot: Effect of TENS on Systolic Blood Pressure

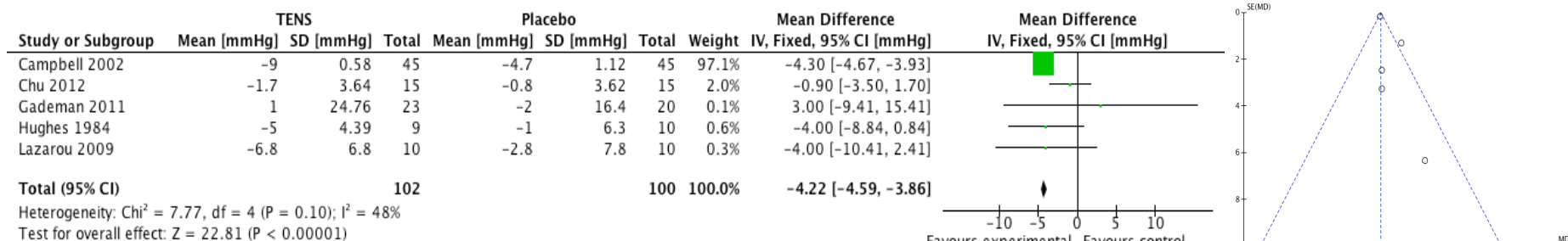


Figure 3. Forest Plot of Comparison and Funnel Plot: Effects of TENS on Diastolic Blood Pressure

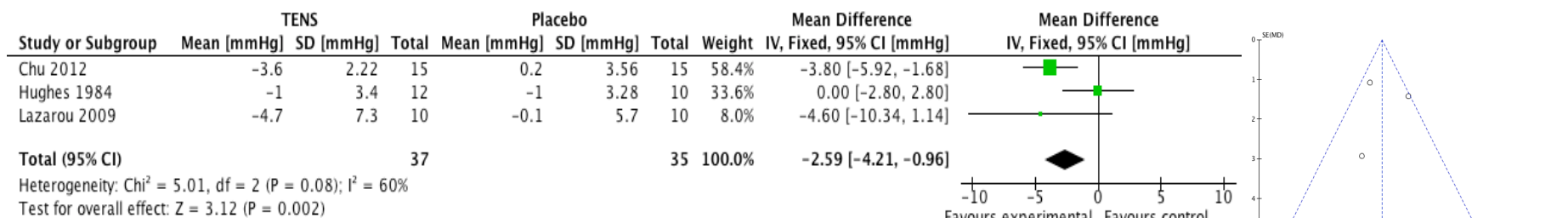
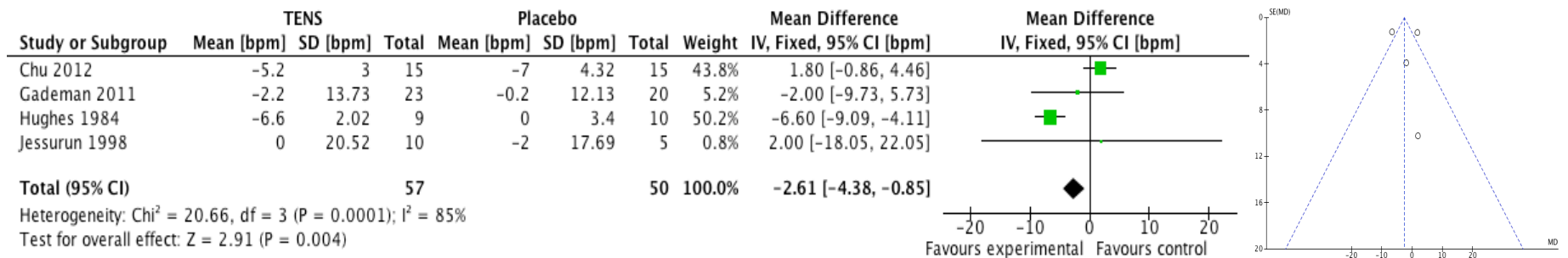


Figure 4. Forest Plot of Comparison and Funnel Plot: Effects of TENS on Heart Rate



Anexo B Normas da Revista “*Heart Failure Reviews*”

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.
- Genus and species names should be in italics.
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols, etc.: Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative) Bold for vectors, tensors, and matrices.

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8 Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted: Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329
- Article by DOI Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086
- Book South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London
- Book chapter Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
- Online document Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
- Dissertation Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- ISSN.org LTWA

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer’s LaTeX macro package.

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
-

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (color-blind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Anexo C MANUSCRITO 2

*O presente manuscrito, submetido para Revista Européia de Cardiologia Preventiva (“European Journal of Preventive Cardiology”), foi redigido nas normas apresentadas no **anexo D**. Este manuscrito é parte do projeto de pesquisa previamente aprovado no comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, parecer nº 320.821(**Anexo E**). Para fins metodológicos e de estruturação textual do manuscrito, as figuras e tabelas foram posicionadas próximo ao local de citação.*

Effects of Cervico-Thoracic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Cardiovascular Response and Muscle Performance during Leg Resistance Exercise in Ischemic HF

Filippe V. S. Campos, PT^a; Ana Paula X. O. Silva^a; Bennatan Ferreira^a; Fernanda P. Tomazi, PT,MSc^a; Vinicius M. da Silva, PT, PhD^a; Alexandra C. G. Lima, MD, MSc^{ac}; Ross Arena, PT, PhD, FAHA^b; Gerson Cipriano Jr, PT, PhD^a

^aPhysical Therapy Division, University of Brasilia, Brazil; ^b University of Illinois Chicago, College of Applied Health Sciences, Department of Physical Therapy, Chicago, IL – USA; ^cErgometry Division, Cardiology Institute of Brasilia, Brazil;

Funding Support: None

Conflicts: None

Address for Correspondence: Gerson Cipriano Jr, PhD.

Ceilandia Faculty - University of Brasilia

QNN 14 Área Especial - Ceilândia Sul

Brasília - DF – Brasil - ZIP 72220-140

Phone: +55 61 3107-8401 / 3107-8416

Ethic Committee: Health Sciences College of University of Brasília (nº 320.821)

Word Count: Text: 1924/5000, Figure: 3 (750 words). Total Text: 2674.

Abstract

Background: The overactivated muscle ergoreflex response is well-documented in heart failure (HF) subjects. Some researches have shown that transcutaneous electrical nerve stimulation applied in cervico-thoracic region (TENStg) during static exercise can produce decrease of muscle ergoreflex response. The aim of this study was to evaluate the effects of TENStg on the exercise performance and cardiovascular response during a single bout of resistance exercise in an ischemic HF cohort. **Design:** This was a randomized-crossover trial. **Methods:** 15 ischemic HF subjects underwent a single bout knee flexo-extension isokinetic exercise (4 sets of 10 repetitions, at speed of 45°/s for extension and 300°/s for flexion) using both randomized conditions TENStg (TG, 80Hz, 150µs, maximum point under motor threshold intensity) and Sham (SG, turned off). It was evaluated heart rate frequency peak (HRp, bpm), mean arterial blood pressure (MABP, mmHg) and rate pressure product (HPP, bpm.mmHg) in rest and for sets and normalized peak torque (nPT, %), fatigue index (FI, %) and total work (TW, Joules) for set. Two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA two-way) was used to compare the variables. **Results:** Eleven ischemic HF subjects concluded the study. ANOVA two-way identified significant differences for time between sets in HRp, MABP, HPP, nPT, FI and TW ($p < 0.001$ for all). No statistically significant differences for intervention were observed in all variables. **Conclusion:** The present research demonstrated that electrical modulation provided by TENStg was shown not to be sufficient to produce effects on both cardiovascular and muscle performance responses during the single bout isokinetic exercise proposed in ischemic HF subjects.

Word Count: Abstract: 249/250

Key Words: TENS, Resistance Training, Physical Therapy Modalities, heart failure.

Introduction

The pathophysiologic milieu associated with heart failure (HF) is reflected by a continuous interplay between myocardial dysfunction and the activation of neurohormonal compensatory systems, highlighting the sympathetic hyperactivity.¹⁻³ Amongst the other various deleterious effects chronically generated by the HF, there is a well-documented peripheral myopathy, characterized by overactivation of the muscle ergoreceptor response and morphology and enzymatic changes.⁴⁻⁶ Clinically, these peripheral changes are reflected by premature fatigue, reduced functional capacity, poor quality of life and worst morbidity-mortality prognosis.⁷⁻⁹ Due to the positive effects in the treatment of peripheral changes, exercise training has been shown extensively indicated¹⁰⁻¹⁶, including resistance exercise.¹³⁻

16

Some researches have shown that a complementary treatment with transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) applied under thoracic or peripheral region can also produce, in apparently health subjects, some benefits including decrease in both sympathetic outflow¹⁷⁻¹⁹ and systemic blood pressure¹⁹ and improve of the local blood flow.²⁰⁻²² In cardiac patients, TENS also produced reduction of the angina severity and improve of the myocardial oxygen demand.²³⁻²⁵ Other study developed by our group has been showed that TENS applied in region of cervico-thoracic sympathetic ganglia (TENStg) during static exercise, in apparently healthy volunteers, can also produce decrease of both systemic blood pressure and sympathetic outflow and increase of the peripheral vascular blood flow.²⁶

These findings may indicate potentials effect of the TENStg in all exercise modalities, including resistance exercise. However, there is currently limited information in this area, especially in HF patients. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the effects of TENStg on the exercise performance and cardiovascular response during a single bout of resistance exercise in an ischemic HF cohort. Our hypothesis is that based on

previous findings that TENStg can modulate sympathetic outflow, which is usually overactivated in HF subjects, TENStg use during resistance exercise may promote decreased heart rate and arterial blood pressure for the same physical exertion.

Methods

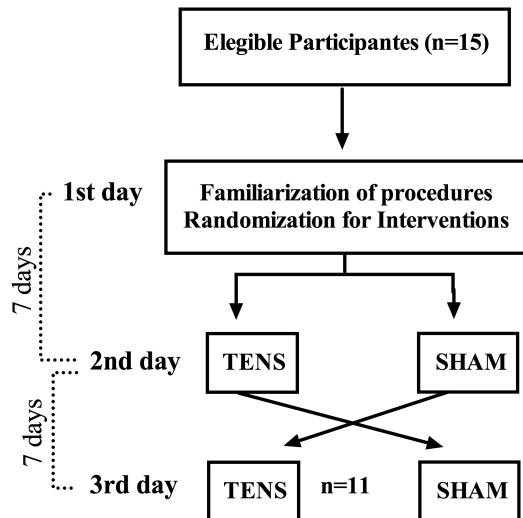
Subjects. The study population consisted of 15 male subjects with an ischemic HF diagnosis. All study patients were recruited from Cardiology Institute of Distrito Federal and had previous cardiopulmonary exercise test and echocardiogram. The recruited subjects satisfied the following inclusion criteria: (1) diagnosis of ischemic HF, (2) echocardiography showing left ventricular systolic dysfunction < 40%, (3) New York Heart Association classification class I to III and (4) be pharmacologic stable before study initiation. All subjects provided informed written consent and the study was approved by the ethics committee.

Design and Procedures. This current investigation was a randomized-crossover trial that involved three visits to the laboratory, with an interval of 7 days between each visit (**Figure 1**). On the first day, the study participants were familiarized with TENStg and dynamometer procedure. On the second and third days, all subjects underwent an isokinetic exercise using both conditions of TENStg randomized groups: TENStg (TG) and Sham (SG). Randomly permuted block was electronically generated by a specialized web site (<http://www.randomization.com>).

Transcutaneous electrical nerve stimulation. All participants used TENStg for 30 minutes before and during the whole the isokinetic exercise protocol. The stimulator used was Dualpex 071 (Quark Medical®, Piracicaba, SP, Brazil). The position of adhesive electrodes (MultiStick®, Axelgaard Manufacturing CO, Ltd, Fallbrook, CA, USA) was described in elsewhere.²⁶ The stimulation parameters were 80Hz frequency, 150 μ s range

pulse and the intensity was adjusted in the maximum point under motor threshold to TG and turned off to SG.

Figure 1 Design and flow of participants through the trial.



Legends: TENS indicates transcutaneous electro nerve stimulation group. Fifteen subjects initiated the research, but just eleven concluded it.

Isokinetic exercise protocol. The subjects attended the isokinetic exercise, using dynamometer *Biodex System 4* (*Biodex Medical*, Shirley, NY), on 3 different days, with an interval of 7 days between each visit. The isokinetic exercise protocol was composed by 4 sets of 10 repetitions of concentric isokinetic knee flexo-extension, on the right side, at a speed (expressed in degrees per second, °/s) of 45°/s for extension and 300 °/s for flexion. Each set was separated by 2 minutes of rest. All participants were instructed to use maximal effort for the knee extension movement and no effort for the flexion movement. Standardized verbal encouragement and visual feedback with computer screen were used. The correct volunteer position in the dynamometer was recorded in the first day for reproduction on next collection date. The dynamometer parameters, correct volunteer position and device calibration were previously described.²⁷ The same investigator was responsible for the implementation of the isokinetic exercise protocol. During isokinetic

exercise, the dynamometer registers peak torque (expressed in Newton, Nm) and work load (expressed in Joules, J).

Measurements. In rest and during the isokinetic exercise, heart rate frequency (HR, bpm) and arterial blood pressure (ABP, mmHg) were evaluated. HR was continuously monitored beat by beat using Wearlink Wind transmitter, Windlink interface and Polar ProTrainer 4 program to record (all Polar Electro Inc, Kempele, Finland) and ABP was measured in upper arm, at each interval sets, using Omron 10 series BP 785 model (OMROM Health Care Inc, Lake Forest, IL).

Endpoints. The cardiovascular variables were HR peak (HRp, bpm), mean ABP (MABP, mmHg) and rate pressure product (HPP, bpm.mmHg) in rest and for sets. The muscle performance variables were normalized peak torque for set (nPT, %, product of maximum peak torque for set and maximum peak torque all sets), fatigue index for set (FI, %, product of mean peak torque of 3 last repetitions for set and maximum peak torque all sets) and total work for set (TW, Joules, sum of work for set).

Statistical analysis. A blinded statistician used Graphpad Prism 6 (Graphpad software, Inc, La Jolla, CA) for data analysis. The results were expressed as mean \pm SD. Two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA) was used to compare muscle performance and cardiovascular variables in both groups, SG and TG. Bonferroni's test was used to multiple comparisons. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$ for all tests. Values were expressed with 2 decimal places.

Results

From the initial 15 subjects included in this study, eleven subjects completed the study according to the inclusion criteria (power sample: 54%). Four subjects gave up the study due to health reasons (one case of influenza) and disinterest (three cases). Baseline

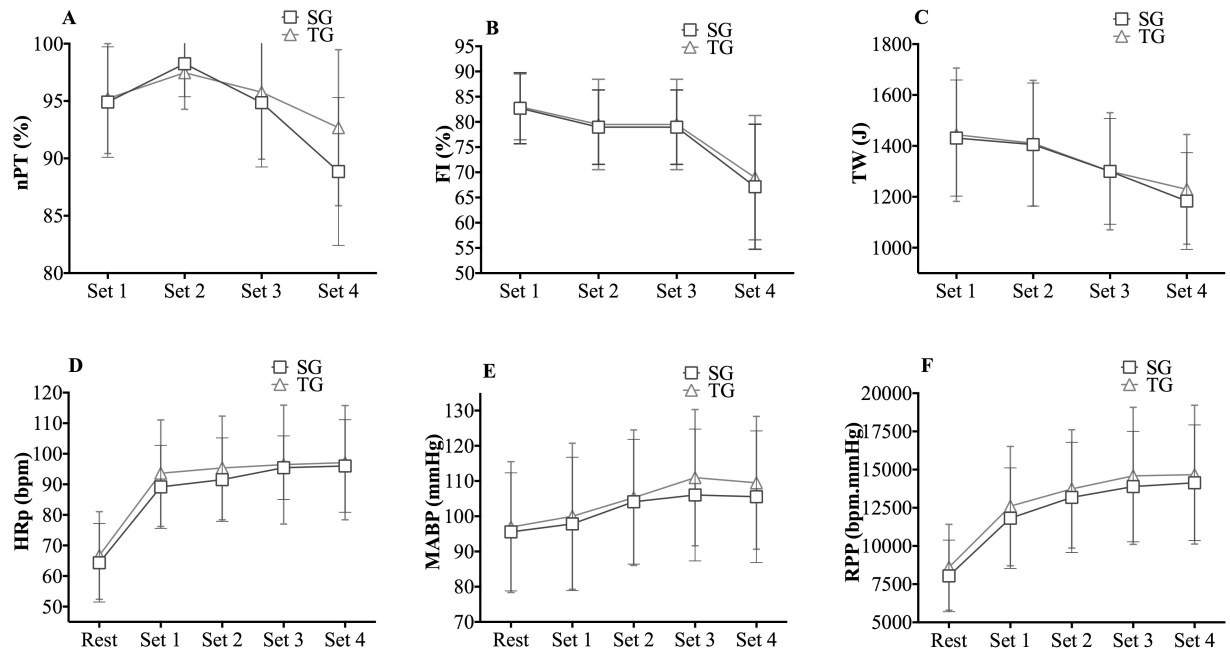
characteristics are presented in **Table 1**. ANOVA two-way identified significant differences for time in HRp ($p<0.000$), MABP ($p<0.000$), HPP ($p<0.000$), nPT ($p<0.001$), FI ($p<0.000$), and TW ($p<0.000$). No statistically significant differences for intervention were observed by ANOVA two-way in muscle performance and cardiovascular variables (**Figure 2**).

Table 1. General Characteristics of Population

Variables	Value
Age, y	59.6 \pm 8.8
BMI, Kg m ⁻²	28.4 \pm 5.6
LVEF, %	32.9 \pm 3.9
Basal heart rate frequency, bpm	66.2 \pm 2.8
Basal systolic blood pression, mmHg	121.0 \pm 21.7
Basal diastolic blood pression, mmHg	75.8 \pm 18.4
Medications	
Anticoagulant	8 (72.7%)
B-blocker	8 (72.7%)
Antihypertensive	6 (54.5%)
Diuretic	6 (54.5%)
NYHA Classification	
NYHA I	2 (18.2%)
NYHA II	8 (72.7%)
NYHA III	1 (9.1%)
CPX	
% age pred max HR reached, %	83.8 \pm 6.8
% age pred max $\dot{V}O_2$ reached, %	79.1 \pm 15.4
$\dot{V}O_2$ peak, ml.Kg.min ⁻¹	19.5 \pm 5.0
RER peak	1.1 \pm 0.04
Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	29.8 \pm 5.0
HR peak, rpm	130.7 \pm 11.3

Legends: Values are mean \pm standard deviation, except for medications and NYHA Classification (absolute value and percentage). Legends: BMI indicates body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; CPX, cardiopulmonary exercise testing; % age pred max HR reached, percent of age predicted maximum heart rate frequency reached during CPX; % age pred max $\dot{V}O_2$ reached, percent of age predicted maximum oxygen uptake reached during CPX; $\dot{V}O_2$, oxygen uptake; RER, ratio exchange ratio; Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, ventilatory equivalent to dioxide of carbon; HR, heart rate frequency.

Figure 2 - Effects of Ganglionic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Muscle Performance and Cardiovascular Response during Leg Resistance Exercise on Heart Failure



Legends: SG, Sham Group; TG, TENS group; **nPT**, normalized peak torque; **FI**, fatigue index; **TW**, total work; **HRp**, heart rate peak; **MABP**, mean arterial blood pressure; **RPP**, rate pressure product. **Graph: A, B and C:** Effects of Ganglionic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Muscle Performance; **D, E and F:** Effects of Ganglionic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Cardiovascular Response.

Discussion

This randomized-crossover trial is the first study to investigate the acute effects of TENStg on muscle performance and cardiovascular responses during a single bout of knee flexo-extension isokinetic exercise protocol in subjects with ischemic HF. The main novel finding of the present study is that electrical modulation provided by TENS in region of cervico-thoracic sympathetic ganglia did not produce improvement in muscle performance or cardiovascular responses during a heavy single bout of resistance exercise protocol. These results did not confirm our hypothesis.

Resistance exercise training in HF patients increases aerobic power and heart rate variability^{15,28} and skeletal muscle endurance and strength^{15,28,29}. This exercise modality

training is highly suggested for the treatment of HF patients^{13-16,28,29}. In clinical practice, the use of multiple sets during resistance exercise training has shown better results than the use of a single set to maximize strength and muscle mass gains³⁰. In this research we used a protocol of isokinetic resistance exercise that mimicked interval training commonly used in clinical practice.

During muscle contraction, two different types of intramuscular receptors are responsible for hemodynamic responses to exercise: mechano- and metabo-receptors, which respond, respectively, to mechanical and metabolites stimuli during muscle contraction³¹⁻³³. In HF patients, the signals of both mechano- and metabo-receptors are overactivated and contribute to persistent neurohumoral derangement, altered autonomic state, exaggerated ventilator and circulatory responses during exercise and, consequently, early fatigue^{4,6,34-36}.

It was demonstrated that TENStg attenuates blood pressure and vasoconstrictor responses during handgrip exercise and metaboreflex activation, associated with decreased sympathetic outflow in healthy subjects^{19,21,26}. However, in our study, TENStg did not promote effects on cardiovascular responses and exercise performance during this heavy resistance exercise session. These lack of results made us reflecting in our previous physiological effects hypotheses of the TENS, contributing to a lapidated hypothesis establishment. Our hypothesis is that the TENS electrodes positioning may also influence the musculoskeletal and cardiovascular responses magnitude. Physiologically, lower cervical and upper thoracic fibers innervate centrally regions such as head^{37,38}, heart^{1,37,39} and lungs⁴⁰. Peripherally, for musculoskeletal system, the fibers of these segments innervating only upper limbs region^{37,41}. In the other hand, musculoskeletal system of lower limbs is innervating by lower thoracic and upper lumbar fibers³⁷.

In agreement to our hypothesis, Hollman and Morgan¹⁹ have shown that TENS applied peripherally could attenuate baroreflex response during handgrip exercise in

apparently healthy volunteers only when the electrodes were applied on same afferent spinal level. When TENS was applied in lower limb, during handgrip exercise, improvements were not found. Other studies also reported lower limbs effects only after electrical stimulation on upper lumbar ganglia region³⁷ or directly to the lower limbs⁴². With regard to our research, TENS has applied in cervico-thoracic region but our resistance exercise protocol was applied in lower limb.

Despite of previously reported cardiovascular function improvements provided by TENS applied in other position¹⁷⁻²⁵ and TENStg²⁶, in our study TENStg seemed not influence in the cardiovascular response variables. However, 72.2% of the sample was under beta-blockers use, witch may potentially mask further additional cardiac function improvements as a result of electrical stimulation. Furthermore, evidences addressing the effects of TENS on cardiovascular variables in this population are still scarce. Gademam et al. (2011) demonstrated that effects on heart rate and blood pressure were not observed, despite of the ergoreflex sensitivity improvement promoted by TENS⁴².

In the general context, this research has contributed to the redefine the hypotheses about the effects and applicability of the TENStg. However, this study has some important limitations, which can drive the interest for future studies. Firstly, the location of TENS may have been one of the key factors for future study analysis. Secondly, beta-blockers used by volunteers may potentially mask additional cardiac function improvements as a result of TENS. Finally, the present study had a limited sample size, thus the results may not represent actual purposes of TENStg during resistance exercise for ischemic HF population.

Therefore, we suggested that further researches with the use of TENS during resistance exercise program in HF patients could be conducted to better understand the mechanisms and clinical application of therapeutic combination of TENS and resistance exercise. Furthermore, it is suggested further research to evaluate the effects of TENS with

others electrode positions, for example, upper and lower thoracic regions and with other organ target, for example, TENStg applied for lungs effects.

Conclusion

The present research demonstrated that electrical modulation in cardiac sympathetic pathway provided by TENS applied in cervico-thoracic sympathetic ganglia region was shown not to be sufficient to produce effects on both cardiovascular and muscle performance responses during a single bout of lower limbs heavy resistance exercise in ischemic HF patients.

References

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2009 Nov 3 [cited 2014 Jan 23];54(19):1747–62.
2. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res [Internet]*. 2013;113(6):739–53.
3. Kishi T, Hirooka Y. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure. *Cardiol Res Pract [Internet]*. 2012; 2012:847172.
4. Georgiadou P, Adamopoulos S. Skeletal Muscle Abnormalities in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(2):128–132.
5. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Kemp M, Hooper J, et al. Skeletal Muscle Reflex in Heart Failure Patients: Role of Hydrogen. *Circulation [Internet]*. 2002 Dec;107(2):300–306.
6. Scott a. C, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek a., Hooper J, et al. Chemical Mediators of the Muscle Ergoreflex in Chronic Heart Failure: A Putative Role for Prostaglandins in Reflex Ventilatory Control. *Circulation [Internet]*. 2002. 106(2):214–220.
7. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006;114(2):126–134.
8. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(19):2324–2330.
9. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). *Eur Heart J*. 2000;21(2):154–161.
10. Wang H-J, Zucker IH, Wang W. Muscle reflex in heart failure: the role of exercise training. *Front Physiol*. 2012;3(398).

11. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1602–1608.
12. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1101–1106.
13. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011 Aug 2 [cited 2014 Feb 4];58(6):561–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798416>
14. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1858–1866.
15. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail*. 2004;10(1):21–30.
16. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S, Kemp GJ, Coats AJ, Rajagopalan B. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol*. 1994;76(4):1575–1582.
17. Stein C, Dal Lago P, Ferreira JB, Casali KR, Plentz RDM. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci [Internet]*. 2011;165(2):205–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827970>
18. Labrunée M, Despas F, Marque P, Guiraud T, Galinier M, Senard JM, et al. Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study). *PLoS One [Internet]*. 2013 Jan [cited 2014 Mar 7];8(11):e79438.
19. Hollman JE, Morgan BJ. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the pressor response to static handgrip exercise. *Phys Ther*. 1997;77(1):28–36.
20. Sandberg ML, Sandberg MK, Dahl J. Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys Ther*. 2007;87(8):1047–1055.
21. Sanderson JE, Tomlinson B, Lau MS, So KW, Cheung AH, Critchley JA, et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes. *Clin Auton Res*. 1995;5(2):81–84.
22. Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol*. 2000;20(2):150–157.
23. Borjesson M, Eriksson P, Dellborg M, Eliasson T, Mannheimer C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris. *Coron Artery Dis [Internet]*. 1997;8(8-9):543–550.
24. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation*. 1985;71(2):308–316.
25. Mannheimer C, Emanuelsson H, Waagstein F. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the influence of naloxone. *Pain*. 1990;41(1):27–34.

26. Vieira PJC, Ribeiro JP, Cipriano G, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(4):1327–1334.
27. Carregaro RL, Gentil P, Brown LE, Pinto RS, Bottaro M. Effects of antagonist pre-load on knee extensor isokinetic muscle performance. *J Sports Sci*. 2011;29(3):271–278.
28. 1. Hare DL, Ryan TM, Selig SE, Pellizzer AM, Wrigley T V, Krum H. Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83(12):1674–1677, A7.
29. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, Caputo JL. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]*. 2009;29(5):294–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561521>
30. Carpinelli R. Critical Review of a Meta-Analysis for the Effect of Single and Multiple Sets of Resistance Training on Strength Gains. *Med Sport*. 2012;16(3):122–130.
31. Amann M, Runnels S, Morgan DE, Trinity JD, Fjeldstad AS, Wray DW, et al. On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans. *J Physiol*. 2011;589(Pt 15):3855–3866.
32. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):367–383.
33. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*. 2010;588(Pt 7):1117–1127.
34. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJ, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle “ergoreceptors” in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol*. 2000;529 Pt 3:863–870.
35. Wang H-J, Zucker IH, Wang W. Muscle reflex in heart failure: the role of exercise training. *Front Physiol*. 2012;3(398).
36. Kassis E, Jacobsen TN, Mogensen F, Amtorp O. Sympathetic reflex control of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure: evidence for beta-adrenergic circulatory control. *Circulation [Internet]*. 1986 Nov 1 [cited 2014 Mar 7];74(5):929–938. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.74.5.929>
37. Wu M, Linderoth B, Foreman RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci [Internet]*. 2008 Feb 29 [cited 2014 Mar 7];138(1-2):9–23.
38. Edvinsson L, Owman C, Siesjo B. Physiological role of cerebrovascular sympathetic nerves in the autoregulation of cerebral blood flow. *Brain Res*. 1976;117(3):519–523.
39. Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res [Internet]*. 2012 Jan 20 [cited 2014 Mar 3];110(2):325–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267838>
40. Downing S, Lee J. Nervous control of the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol [Internet]*. 1980 [cited 2014 Mar 7];(42):199–210. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ph.42.030180.001215>
41. Ramsaroop L, Partab P, Singh B, Satyapal KS. Thoracic origin of a sympathetic supply to the upper limb: the “nerve of Kuntz” revisited. *J Anat*. 2001;199(Pt 6):675–682.
42. Gademan MGJ, Sun Y, Han L, Valk VJ, Schaliij MJ, Van Exel HJ, et al. Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):237–241.

Anexo D Normas da Revista “*European Journal of Preventive Cardiology*”

1. Manuscript style

1.1 File types

Only electronic files conforming to the journal's guidelines will be accepted. Preferred formats for the text and tables of your manuscript are Word DOC, RTF, XLS. LaTeX files are also accepted. Please also refer to additional guideline on submitting artwork below.

1.2 Journal Style

The EJPC conforms to the SAGE house style. [Click here](#) to review guidelines on SAGE UK House Style.

1.3 Reference Style

The EJPC adheres to the SAGE Vancouver reference style. [Click here](#) to review the guidelines on SAGE Vancouver to ensure your manuscript conforms to this reference style.

If you use [EndNote](#) to manage references, download the SAGE Vancouver output file by following [this link](#) and save to the appropriate folder (normally for Windows C:\Program Files\EndNote\Styles and for Mac OS X Harddrive:Applications:EndNote:Styles). Once you've done this, open EndNote and choose “Select Another Style...” from the dropdown menu in the menu bar; locate and choose this new style from the following screen.

1.4 Manuscript Preparation

The text should be double-spaced throughout and with a minimum of 3cm for left and right hand margins and 5cm at head and foot. Text should be standard 10 or 12 point. Number pages consecutively, beginning with the title page. All original papers must be arranged in sections under the headings and in the order indicated below (begin each on a separate page):

• Title page

- The title page should carry the full title of the paper, consisting of no more than 20 words (only common abbreviations should be used if absolutely necessary); titles should be clear and brief, conveying the message of the paper
- **Manuscripts should have no more than 10 authors. In cases where there are more than 10 authors, the corresponding author will be contacted and asked to amend.**
- All authors' names: the full first name, middle name/initial (optional) and last name of each author should appear; if the work is to be attributed to a department or institution, its full name and location should be included. **Persons listed as authors should be those who substantially contributed to the study's conception, design, and performance.**
- The affiliations of all the authors; when authors are affiliated to more than one institution, their names should be connected using a,b,c. These letters should follow the surname but precede the address; they should be used only for the second and subsequent addresses.
- Information about previous presentations of the whole or part of the work presented in the article.
- The sources of any support, for all authors, for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these.
- Disclaimers, if any.
- The name and address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript, and the name and address of the author to whom requests for reprints should be made. If reprints are not to be made available, a statement to this effect should be included.
- The peer-review process as well as publication will be delayed if you do not provide up to date e-mail address, telephone and fax numbers.
- Word count: please list full word count (including references).
- **Structured abstract** The second page should carry an abstract not exceeding 250 words and should include sections on Background, Design, Methods, Results and Conclusions. Please list abstract wordcount at the end of the abstract.
- **Keywords** The abstract should be followed by a list of 3-10 keywords which will assist the cross-indexing of the article and will be published. The terms used should be from the Medical Subject Headings list of the Index Medicus.
- **Suggest reviewers** It is required to indicate at least two potential reviewers who have a sufficient area of expertise to review your submission. This will help Editors and shorten the period of your manuscript review.
- **Text** Full papers of an experimental or observational nature should be divided into sections headed Introduction, Methods, Results and Discussion. Use of abbreviations should be kept to an absolute minimum; abbreviations and abbreviated phrases should be written out at first mention followed by the abbreviation in parentheses. Avoid those not accepted by international bodies. Système International (SI) units should be used where appropriate.

1.4.1 Your Title, Keywords and Abstracts: *Helping readers find your article online*

The title, keywords and abstract are key to ensuring readers find your article online through online search engines such as Google. Please refer to the information and guidance on how best to title your article, write your abstract and select your keywords by visiting SAGE's Journal Author Gateway Guidelines on [How to Help Readers Find Your Article Online](#).

1.4.2 Corresponding Author Contact details

Provide full contact details for the corresponding author including email, mailing address and telephone numbers. Academic affiliations are required for all co-authors. These details should be presented separately to the main text of the article to facilitate anonymous peer review.

1.4.3 Guidelines for submitting artwork, figures and other graphics

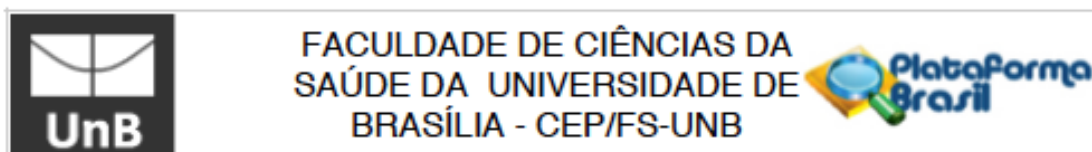
For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's [Manuscript Submission Guidelines](#).

Figures supplied in colour will appear in colour online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. For specifically requested colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from SAGE after receipt of your accepted article.

Tables Each table should be typed on a separate sheet in double spacing. Tables should not be submitted as photographs. Each table MUST have a title and should be assigned an arabic numeral, e.g. (Table 3). Vertical rules should not be used. Tables should not duplicate the content of the text. Each table should consist of at least two columns. *Table headings* If applicable, table headings should indicate whether the figures used represent percentages, by (%) after the figure, or units. Columns should always have headings. *Table footnotes* Information should be listed in the following order: (i) Abbreviations and symbols should be defined in the order in which they appear in the table (reading across each line rather than down columns); spell out ALL abbreviations and symbols used in the table, even if they have already been listed in previous tables or the text itself when giving a key, use a comma rather than =, e.g. H, hypertensive NOT H=hypertensive. (ii) Any additional comments should follow the explanation of abbreviations and symbols. (iii) Keys to the P values should be listed in the following order (note the use of asterisks for probability): *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; asterisks are the only symbols that should be used with P values; DO NOT use @ or #. *Checklist for data in tables*

- the data are consistent with those cited in the relevant parts in the text,
- totals add up correctly,
- percentages have been calculated correctly.

Illustration Size and presentation When preparing illustrations, it should be kept in mind that they will be printed in the Journal either at column width (about 84mm wide) or at page width (about 170 mm wide). Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Photomicrographs must have internal scale markers. If photographs of people are used, their identities must be obscured or the picture must be accompanied by written permission to use the photograph. Photographs may be cropped or deleted at the discretion of the Editor. *Legends for illustrations* All illustrations must have legends. These should be typed using double spacing, beginning on a separate page, each with an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers. All abbreviations used in the illustration must be defined in the legend. Internal scales should be explained, and staining methods for photomicrographs identified. *Figures sent by hardcopy* All illustrations should have a label pasted on the back bearing the figure number, the title of the paper, the author's name and an arrow indicating the top of the figure. Avoid writing directly on the back of prints. Do not mount illustrations. *Photographs* Supply halftone illustrations (photographs) as sharp, glossy, black-and-white prints, preferably to a width of 84mm or, when the illustration demands it, to a width of 170mm. *Line drawings* Artwork should be submitted either as glossy prints or as high-quality laser prints; *dot-matrix printers do not produce artwork suitable for publication.* *Colour reproduction* The cost of colour reproduction will be borne by the author. An estimate will be provided before the illustration is processed.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da Eletroestimulação Transcutânea Ganglionar no Sistema Cardiovascular, no Desempenho Muscular e na Fadiga durante Exercício Isocinético na Insuficiência Cardíaca Isquêmica

Pesquisador: Filipe Vargas de Siqueira Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05864013.4.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilandia - FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 320.821

Data da Relatoria: 25/06/2013

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

APÊNDICE

Apêndice A. CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS

Artigos Publicados

1. Da Silva, Vinícius ZM; Lima, Alexandra C; VARGAS, FILIPPE; Cahalin, Lawrence P; Arena, Ross; Cipriano, Gerson. Association Between Physical Activity Measurements and Key Parameters of Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, v. 19, p. 635-640, 2013.
2. Da Silva, Vinícius ZM; Lima, Alexandra C; Cipriano, Graziella B; Da Silva, Mariane L; CAMPOS, FILIPPE V.; Arena, Ross; Martins, Wagner R; Chiappa, Gaspar; Bottaro Martim; Cipriano, Gerson. Noninvasive Ventilation Improves the Cardiovascular Response and Fatigability During Resistance Exercise in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, v. 33, p. 378-384, 2013.

Artigos Submetidos

1. CAMPOS, FVS; Da Silva, VZM; Neves, LMT; Lima, AC; Cahalin, LP; Arena, R; Cipriano, G. “*Hemodynamic Effects induced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: a Systematic Review and Meta-analysis*”. Submetido para revista *Heart Failure Reviews*.

Artigos em Confeção

1. Confeção como autor principal do artigo “Effects of Cervico-Thoracic Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Cardiovascular Response and Muscle Performance during Leg Resistance Exercise in Ischemic HF”.
2. Contribuições na confecção do artigo que aborda o trabalho: Tomasi, F; Maldaner, V; Da Silva, M.L; Cipriano, G. Jr; Chiappa, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation sluggish pulmonary oxygen uptake kinetics and speeds heart rate kinetics. In: *Rehabilitation 26th Annual Meeting, 2011. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, 2011.*