

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

CLÁUDIO HIROSHI NAKATA

**AJUSTE AUTONÔMICO E ENDOTELIAL FRENTE A
ELETROESTIMULAÇÃO GANGLIONAR EM HOMENS
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CHAGÁSICA:
ENSAIO CONTROLADO E RANDOMIZADO**

Brasília - DF

2018

CLÁUDIO HIROSHI NAKATA

**AJUSTE AUTONÔMICO E ENDOTELIAL FRENTE A
ELETROESTIMULAÇÃO GANGLIONAR EM HOMENS
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CHAGÁSICA:
ENSAIO CONTROLADO E RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília - UnB como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

NAJ312a Nakata, Cláudio Hiroshi
AJUSTE AUTONÔMICO E ENDOTELIAL FRENTE A ELETROESTIMULAÇÃO
GANGLIONAR EM HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CHAGÁSICA:
ENSAIO CONTROLADO E RANDOMIZADO / Cláudio Hiroshi Nakata;
orientador Gerson Cipriano Jr. -- Brasília, 2018.
97 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em
Saúde) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Estimulação Elétrica Transcutânea. 2. Neuromodulação. 3.
Controle do Fluxo Sanguíneo. 4. Dilatação Mediada por Fluxo.
5. Cardiomiopatia Chagásica. I. Cipriano Jr, Gerson ,
orient. II. Título.

MEMBROS DA BANCA

Esta tese intitulada “**Ajuste autonômico e endotelial frente a eletroestimulação ganglionar em homens com insuficiência cardíaca chagásica: ensaio controlado e randomizado**”, com autoria de Cláudio Hiroshi Nakata, foi apresentada no dia 26 de julho de 2018 como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências e Tecnologias 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. João Luiz Quagliotti Durigan (avaliador interno)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Prof. Dr. Sérgio Ricardo Menezes Mateus (avaliador externo)
Faculdade do Gama da Universidade de Brasília
Programa da Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Prof. Dr. Vinícius Zacarias Maldaner da Silva (avaliador externo)
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
Escola Superior de Ciências da Saúde

Profª. Dra. Graziella França Bernardelli Cipriano (avaliador suplente)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

AGRADECIMENTOS

Mais uma vez, ao Grande Arquiteto, Deus do Universo, que me proporcionou e me proporciona, na medida justa e perfeita, o MELHOR, sempre!

Aos meus pais, SADAKAZU e MICHIYO, pelo dom da vida e exemplo de superação. Espero que esse título acadêmico possa compensar, em parte, todo o sacrifício e agruras despendidas para a criação e educação de seus filhos.

A minha querida esposa AGDA, eterna companheira, pelo amor e compreensão. Seu ombro, sempre aconchegante, foi fundamental para esta NOSSA vitória.

As minhas filhas MARIA VITÓRIA e ANA JÚLIA, por proporcionarem o meu amadurecimento como pai. Que a NOSSA conquista sirva de estímulo para vocês superarem desafios que estão por vir. Sigam em frente!

Aos meus IRMÃOS, meus SOBRINHOS, minha FAMÍLIA, SANGUE é algo que nos une para a eternidade! Pelos seus pensamentos e torcida, obrigado!

Ao Prof GERSON, meu orientador, pela paciência, confiança e incentivo. Foram quase 07 anos de convivência, de crescimento e de amadurecimento científico. Graças às suas orientações, pudemos realizar apresentações de NOSSA pesquisa em nível nacional e internacional. Obrigado por essas oportunidades!

Ao Grupo de Pesquisa e Reabilitação Cardíaca (GPRC), pela amizade e companheirismo. Aos integrantes de ontem, demorou, mas eu também consegui alcançar a linha de chegada! Viva! Aos integrantes de hoje, lembrem-se que nada segura a marcha inexorável do tempo. Aos integrantes de amanhã, conquistem seu espaço! Vale a pena!

À Direção do Hospital Militar de Área de Brasília e seus integrantes, particularmente a Seção de Fisioterapia, obrigado pela cooperação e companheirismo.

Ao Centro de Ensino Profissional - Escola Técnica de Planaltina e Diretoria de Educação Profissional, pela torcida. Querer é poder!

A todos que, direta ou indiretamente, permitiram de alguma forma que essa conquista fosse alcançada. A caminhada foi longa e árdua! Serviu para o engrandecimento cognitivo e, principalmente, para o amadurecimento como ser humano. É diante das dificuldades que o homem se engrandece!

A todos, a minha eterna gratidão!

Muito, muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) aplicada na região cérvico-torácica tem demonstrado capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo periférico por meio da modulação autonômica em indivíduos saudáveis e isquemia vascular. Pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica manifestam fibrose das fibras miocárdicas que induz uma sobrecarga autonômica compensatória. Nossa hipótese é que a EEG possa modular a hiperatividade simpática e melhorar a função vascular nessa população. **Objetivos** - Avaliar o efeito da estimulação elétrica nervosa transcutânea ganglionar na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e na dilatação mediada por fluxo (FMD) em homens com insuficiência cardíaca chagásica.

Métodos: Foi realizado um ensaio clínico randomizado. Vinte homens (10 saudáveis e 10 chagásicos) foram submetidos a uma intervenção (TENS ou placebo) aplicada sobre a região ganglionar (vértebras C7 e T4) durante 30 minutos. A VFC e as imagens de fluxo sanguíneo e resistência vascular foram continuamente monitoradas durante as sete etapas do protocolo de coleta enquanto que as imagens da FMD foram registradas antes e após a intervenção durante os 5 minutos de liberação do manguito da oclusão da artéria braquial. Os efeitos da intervenção foram comparados utilizando-se o Teste ANOVA *Two-way* com Teste *post-hoc* de Tukey para ambos os grupos, considerando um $p < 0,05$.

Resultados: A FMD aumentou 69,93% nos indivíduos saudáveis ($6,32 \pm 2,39\%$ para $10,74 \pm 2,52\%$) e 28,45% em pacientes chagásicos ($8,33 \pm 2,44\%$ para $10,7 \pm 1,98\%$) após aplicação da TENS ganglionar. A VFC apresentou um padrão de redução da atividade simpática durante a modulação autonômica.

Conclusão: Apesar de não alterar os índices da VFC, a aplicação da TENS sobre a região cérvico-torácica melhorou o ajuste da função endotelial da artéria braquial. Este resultado ratifica o efeito vascular da TENS aplicada sobre o gânglio estrelado e demonstra a capacidade preservada de dilatação dos vasos na insuficiência cardíaca chagásica.

Palavras-Chave: Estimulação Elétrica Transcutânea; Neuromodulação; Controle do Fluxo Sanguíneo; Dilatação Mediada por Fluxo; Cardiomiopatia chagásica.

ABSTRACT

Background: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) over cervicothoracic region has been shown to increase peripheral blood flow through autonomic modulation in healthy individuals and vascular ischemia. Patients with heart failure with chagasic etiology show fibrosis of the myocardial fibers without severe vascular impairment, but with greater compensatory autonomic overload. Our hypothesis is that GEE may modulate sympathetic hyperactivity and vascular function in this population. **Objectives** - To evaluate the effect of ganglionic transcutaneous electrical nerve stimulation on heart rate variability (HRV) and flow - mediated dilatation (FMD) in patients with chagasic heart failure.

Methods: It was a randomized controlled trial. Twenty men (10 healthy and 10 chagasic) underwent interventional stimulation (TENS or placebo) applied over the ganglionic region (C7 and T4 vertebrae) for 30 minutes. HRV and images of blood flow and vascular resistance were continuously monitored during the seven steps of the collection protocol while images of FMD were recorded before and after the intervention during the 5 minutes of cuff-occlusion release of brachial artery. The effects of the intervention were compared using the Two-Way ANOVA test with Tukey *Post-hoc* test for both groups considering a $p < 0.05$.

Results: Flow-mediated dilatation (FMD) increased 69.93% in healthy subjects ($6.32 \pm 2.39\%$ to $10.74 \pm 2.52\%$) and 28.45% in chagasic patients ($8.33 \pm 2.44\%$ to $10.7 \pm 1.98\%$) after GEE application. Heart rate variability (HRV) showed a pattern of reduction of sympathetic activity during autonomic modulation.

Conclusion: Despite we didn't find any change in HRV indexes, the application of TENS over cervico-thoracic region improved the endothelial function of the brachial artery. This result ratifies the vascular effect of TENS applied on the star ganglion and demonstrates the preserved capacity of vessel dilatation in chagasic heart failure.

Key-Words: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; Neuromodulation; Blood Flow Control; Flow Mediated Dilatation; Chagas cardiopathy.

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1.INTRODUÇÃO	16
2.HIPÓTESE	18
3.OBJETIVO	19
4. REVISÃO DA LITERATURA	20
4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC).....	20
4.2 DOENÇA DE CHAGAS (DC).....	20
4.2.1 Formas da infecção	21
4.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CHAGÁSICA.....	22
4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	23
4.4.1 Atuação.....	23
4.4.2 Hemodinâmica	24
4.4.3 Controle autonômico cardíaco.....	25
4.4.4 Sistema simpático cardíaco.....	26
4.4.5 Sistema simpático nos vasos sanguíneos.....	27
4.4.6 Disfunção autonômica na cardiomiopatia chagásica crônica.....	28
4.5 ELETRO-ESTIMULAÇÃO NERVOSA TRANSCUTÂNEA.....	28
4.5.1 Origem.....	28
4.5.2 Outros mecanismos de ação.....	29
4.5.3 Breve evolução histórica	29
4.5.4 Eletro-estimulação Ganglionar.....	30
4.6 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	31
4.6.1 Avaliação do controle autonômico cardiovascular.....	31
4.6.2 Pesquisas do controle autonômico cardiovascular em chagásicos.....	33
4.7 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO.....	34
4.7.1 Disfunção endotelial.....	34
4.7.2 Dilatação Mediada por Fluxo da artéria braquial.....	36
5. METODOLOGIA	38
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	38
5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
5.3 CASUÍSTICA.....	39

5.3.1 Critérios de inclusão de saudáveis.....	39
5.3.2 Critérios de inclusão de pacientes com insuficiência cardíaca: chagásica.....	39
5.3.3 Critérios de exclusão de saudáveis.....	40
5.3.4 Critérios de exclusão de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica:.....	40
5.4 RISCO E SEGURANÇA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	40
5.5 VISÃO GERAL DO ESTUDO.....	41
5.6 AVALIAÇÕES.....	42
5.6.1 Avaliações de caracterização.....	42
5.6.1.1 Avaliação clínica inicial.....	42
5.6.1.2 Teste ergoespirométrico.....	42
5.6.2 Avaliações de desfecho.....	43
5.6.2.1 <i>Parâmetros cardiovasculares</i>	43
5.6.2.2 <i>Dilatação endotélio dependente fluxo mediada (FMD) e Doppler</i>	43
5.6.2.3 <i>Protocolo de aplicação da Eletroestimulação Ganglionar</i>	45
5.6.2.4 <i>Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)</i>	45
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
7. RESULTADOS.....	47
7.1 CARACTERÍSTICAS DOS VOLUNTÁRIOS.....	47
7.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	49
7.3 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO.....	49
8. DISCUSSÃO.....	50
8.1 LIMITAÇÕES.....	52
8.2 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	52
9. CONCLUSÃO.....	53
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
Anexo A - <i>Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas</i>	62
Anexo B - <i>Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos</i>	66
Anexo C - <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE</i>	72
Anexo D - <i>Comprovante de submissão de artigo à Revista Brasileira de Fisioterapia</i>	74
Anexo E - <i>Regras de submissão da Revista Brasileira de Fisioterapia</i>	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Protozoário <i>Trypanosoma cruzi</i> e seu hospedeiro intermediário barbeiro <i>Triatoma infestans</i>	21
Figura 2. Corte do miocárdio. Em A, observa-se pronunciado processo de miocardite com abundante infiltração de células inflamatórias. Em B, reconhecem-se parasitos (<i>S. cruzi</i>) no interior de uma fibra em corte transversal.....	23
Figura 3. Sistema Nervoso Autônomo.....	24
Figura 4. Ineruações cardíacas.....	27
Figura 5. Ilustração do local de aplicação dos eletrodos da EEG.....	31
Figura 6. Ilustração da avaliação da reatividade vascular com ultrassom de alta resolução.....	37
Figura 7. Fluxograma do estudo.....	38
Figura 8. Voluntário com os dispositivos para captação das imagens de ultrassonografia e sinais da variabilidade da frequência cardíaca.....	41
Figura 9. Protocolo da coleta da FMD na pré e pós eletroestimulação ganglionar.....	42
Figura 10. Posicionamento da transdutor para captação de imagens da artéria braquial.....	44
Figura 11. Aparelho de TENS e colocação dos eletrodos.....	45
Figura 12. Faixa de tempo na pré e pós intervenção para análise da variabilidade da frequência cardíaca.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas, antropométricas e funcionais dos voluntários saudáveis e chagásicos.....	48
Tabela 2. Avaliação do controle autonômico.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparativo dos níveis de dilatação fluxo mediada da artéria braquial entre homens saudáveis e chagásicos.....	50
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE/ATI	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
AF	Alta frequência
ANOVA	Análise de variância
BF	Baixa frequência
BF/AF	Relação baixa e alta frequência
C7	Sétima vértebra cervical
CCC	Cardiomiopatia chagásica crônica
CF	Classe funcional
DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas aguda
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dilatação mediada por fluxo
EEG	Estimulação elétrica ganglionar
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada rápida de Fourier
FMD	<i>Flow-mediated vasodilation</i>
FS/ UnB	Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília
GC	Grupo controle
GI	Grupo intervenção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HRV	<i>Heart rate variability</i>
MBF	Muito baixa frequência
nu	Unidades normalizadas
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes maior que 50ms
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre RR
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNA	Sistema nervoso autônomo

SNC	Sistema nervoso central
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais
TENS	Estimulação elétrica nervosa transcutânea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBF	Ultra baixa frequência
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE SÍMBOLOS

VO_2	Consumo de oxigênio;
VE	Ventilação minuto;
VE / VO_2	Equivalente ventilatório para oxigênio;
OUES	Declividade da eficiência de absorção de oxigênio;

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa caracterizada pela falência do coração e incapacidade deste de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas^{1,2}. Segundo dados do DATASUS, há no Brasil cerca de dois milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano. As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente, 30 milhões de pessoas (15% da população total)³ que deve resultar na multiplicação dos casos de IC e dos gastos com essa síndrome⁴.

Dentre as possíveis etiologias da IC, podemos citar a insuficiência cardíaca chagásica, derivada da Cardiomiopatia Chagásica Crônica, forma mais grave da evolução da Doença de Chagas (DC)⁵. Ela é em geral de padrão biventricular e de modo frequente com maior repercussão clínica para o lado direito. Seus sintomas predominantes são intolerância ao esforço pelo baixo débito cardíaco e fenômenos congestivos sistêmicos decorrentes da grave disfunção ventricular direita⁶ o que resulta numa sobrecarga autonômica compensatória com resposta ventilatória exacerbada e vasoconstrição periférica, que contribuem para um estado de fadiga precoce⁷.

A vasoconstrição periférica é uma alteração autonômica presente na DC, decorrente do desequilíbrio funcional entre fatores vasoconstritores do sistema simpático e vasodilatadores do endotélio⁸. Nos cardiopatas chagásicos observamos a presença da disfunção endotelial, cuja avaliação vascular pode ser realizada de diversas formas, dentre as quais, a técnica da dilatação mediada por fluxo (FMD), método amplamente utilizado como preditor de manifestações clínicas de doenças cardiovasculares⁹.

Diante da ação vasoconstritora simpática, a Eletroestimulação Nervosa Transcutânea (TENS) tem sido adotada em diversas pesquisas na tentativa de melhorar a modulação do sistema autonômico^{10,11}. Em estudos do nosso grupo, a TENS quando aplicada sobre o gânglio estrelado simpático, demonstrou ser capaz de reduzir a pressão arterial sistólica¹², atenuar a vasoconstrição¹³ e aumentar a oferta de oxigênio e tolerância ao exercício¹⁴. Essa estimulação na região cervical (Estimulação Elétrica Ganglionar - EEG) parece produzir uma influência elétrica sobre a cadeia ganglionar, que resulta na melhora do equilíbrio simpato-vagal¹⁵. No entanto, os efeitos do EEG nos índices de domínio do método linear da variabilidade da frequência cardíaca e na dilatação periférica induzida pelo aumento de fluxo em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica não foram estudados e permanecem desconhecidos.

Desta forma, a presente pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da estimulação elétrica nervosa transcutânea ganglionar (EEG) nos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e na dilatação mediada por fluxo (FMD) em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica. A hipótese é que a EEG seja capaz de inibir a atividade simpática nos vasos periféricos e promover uma melhora da função endotelial, ou seja, aumentar a capacidade de dilatação desses vasos. A inibição simpática e o aumento do fluxo sanguíneo trazem novas esperanças aos pacientes com insuficiência cardíaca chagásica porque possibilitará estes a realizarem exercícios por um período maior de tempo durante seu programa de reabilitação.

2. HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que a estimulação elétrica nervosa transcutânea ganglionar diminua a hiperatividade simpática e melhore o ajuste da função vascular de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica.

3. OBJETIVO

Avaliar o efeito da estimulação elétrica nervosa transcutânea ganglionar na variabilidade da frequência cardíaca e na dilatação mediada por fluxo em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como uma síndrome complexa caracterizada por falência do coração e incapacidade deste de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas dos tecidos na presença de pressões de enchimento normais ou fazê-lo somente com pressões de enchimento elevadas^{1,2}. Ela consiste na via final comum de várias doenças, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e Doença de Chagas¹⁶.

Estudos de prevalência estimam que 23 milhões de pessoas no mundo têm IC e que dois milhões de casos novos são diagnosticados anualmente. O aumento na incidência de IC está relacionado aos avanços terapêuticos no tratamento do infarto agudo do miocárdio, da hipertensão arterial e mesmo da IC, o que ocasiona maior sobrevivência e, conseqüentemente, aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome, gerando altos custos para países cuja população idosa é crescente. Por isso, a IC é reconhecida na atualidade como um importante problema de saúde pública^{17,18}.

Segundo dados do DATASUS, há no Brasil cerca de dois milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano. As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente, 30 milhões de pessoas (15% da população total)³. Isso deve resultar na multiplicação dos casos de IC e dos gastos com essa síndrome⁴.

4.2 DOENÇA DE CHAGAS (DC)

A doença de Chagas - Tripanossomíase americana (DC), descoberta por Carlos Chagas em 1909, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*Tcruzi*)¹⁹ e afeta cerca de 5 a 10 milhões de indivíduos²⁰. Possui diferentes formas de contágio: pela picada do inseto transmissor no ato do repasto sanguíneo, por alimentação contendo o protozoário (caldo de cana e açaí)²¹ ou por acidentes laboratoriais (transfusão de sangue ou transplante de órgãos)²². Após o fenômeno da globalização, a migração de portadores da DC de países endêmicos para não endêmicos intensificou-se²³, obrigando as autoridades de saúde a adotarem novos

procedimentos para transfusão de sangue e doação de órgãos, o que propiciou uma nova visibilidade a essa doença²⁴.

Apresenta uma fase aguda (doença de Chagas aguda - DCA) que pode ser sintomática ou não, podendo evoluir para as formas crônicas caso não seja tratada precocemente com medicamento específico. Dos infectados, cerca de 70% evoluem para a forma indeterminada, sem nenhuma manifestação clínica ou com alterações nos exames complementares. Os demais desenvolverão formas clínicas crônicas, divididas em três tipos, de acordo com as complicações apresentadas: cardíaca, digestiva ou mista²⁵. **(Figura 1)**



Figura 1. Protozoário *Trypanosoma cruzi* e seu hospedeiro intermediário barbeiro *Triatoma infestans*. Fonte: Dias *et al.*²⁶

4.2.1 Formas da infecção

Sendo o *T. cruzi* um protozoário de desenvolvimento intracelular, após a infecção do indivíduo, ele busca as células do indivíduo para invadir e se multiplicar. O parasita busca o melhor ambiente celular para seu desenvolvimento e utiliza sistemas fisiológicos do indivíduo infectado, para subvertê-los a seu favor. Inicia-se, então, uma disputa entre o parasita – pela garantia do estabelecimento da infecção – e o indivíduo infectado pelo controle da carga parasitária. A resultante mais frequente é o equilíbrio, pois cerca de 70% dos indivíduos infectados mantêm-se na forma crônica indeterminada, ou seja, assintomática. A situação menos frequente é o estabelecimento da doença de Chagas crônica sintomática, majoritariamente expressa pela forma clínica onde há comprometimento da função cardíaca, a cardiopatia chagásica, em cerca de 30% dos indivíduos crônicos infectados²⁷.

Outras formas clínicas de apresentação da doença crônica são a digestiva (10%), com desenvolvimento de mega-órgãos (mega-esôfago e mega-cólon) e a neurológica. As

diferentes apresentações anátomo-clínicas da doença são determinadas pelo tropismo do parasita para um determinado órgão; pela intensidade inicial do parasitismo; pela intensidade da resposta inflamatória, que precisa ser suficiente para controlar a infecção; e pela montagem e evolução da resposta imune do hospedeiro, entre outros fatores²⁸.

Na disputa entre o parasita pelo estabelecimento da infecção e o indivíduo pelo controle da carga parasitária, que determinará ou não a expressão clínica da doença de Chagas, três eventos de biologia celular e de imunobiologia são centrais: o reconhecimento celular, entre parasita e célula hospedeira, e entre células dos órgãos afetados, especialmente o coração, e células/moléculas efetoras de citotoxicidade; a interferência da infecção no sistema imunológico do hospedeiro, com indução de respostas específicas (dirigidas ao parasita) e gerais (dirigidas a órgãos do próprio hospedeiro); e o mecanismo fisiopatológico que leva à disfunção do órgão afetado, com base na fisiologia das células envolvidas²⁹.

4.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CHAGÁSICA

Aproximadamente 70% dos indivíduos infectados não desenvolverão doença clínica no desenvolvimento e permanecerão na chamada forma indeterminada da doença e terão bom prognóstico em longo prazo.³⁰ Dos indivíduos com envolvimento cardíaco, 20 a 30% irão desenvolver miocardiopatia chagásica crônica, a forma mais grave da doença, caracterizada por disfunção bi-ventricular grave, insuficiência cardíaca progressiva, distúrbios graves da condução atrioventricular e intraventricular, arritmias ventriculares complexas e fenômenos tromboembólicos, com elevados índices de morbidade e mortalidade, seja por falência miocárdica ou por morte súbita.^{31,32} Está bem destacado na literatura que os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica têm pior prognóstico em relação aos não chagásicos.³³

Os óbitos na cardiomiopatia chagásica crônica devem-se primariamente à morte súbita (55%-65%), progressão da insuficiência cardíaca (20-25%) e complicações tromboembólicas (10%-15%)³⁴.

A insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é em geral de padrão biventricular e de modo freqüente com maior repercussão clínica para o lado direito. Os sintomas predominantes são intolerância ao esforço pelo baixo débito cardíaco, fenômenos congestivos

sistêmicos predominantes, pela grave disfunção ventricular direita.³⁵ De forma marcante, as manifestações de insuficiência cardíaca direita (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema) são mais evidentes que a congestão pulmonar (ortopnéia, dispnéia paroxística noturna e estertores pulmonares).³⁵ Palpitações e quadros sincopais decorrentes de arritmia ventricular e ou distúrbios da condução átrio-ventricular são frequentes e podem ser as primeiras manifestações clínicas da doença.³⁶ (**Figura 2**)

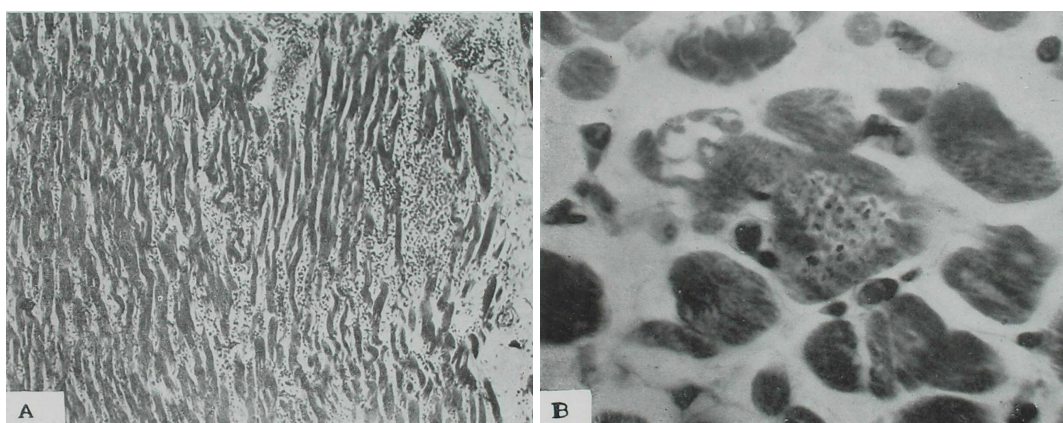


Figura 2 - Corte do miocárdio. Em A, observa-se pronunciado processo de miocardite com abundante infiltração de células inflamatórias. Em B, reconhecem-se parasitos (*S. cruzi*) no interior de uma fibra em corte transversal. Fonte: Dias *et al.*³⁷

4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

4.4.1 Atuação

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) controla de forma independente as atividades fisiológicas por meio das ramificações nervosas, (**Figura 3**) contribuindo para a homeostase corporal. Possui dois componentes: o sistema simpático e o parassimpático. Diferem entre si na origem das fibras pré-ganglionares, na distribuição das fibras pós-ganglionares e no neurotransmissor utilizado. 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 se difundem por todo corpo, enquanto as fibras parassimpáticas ficam restritas aos órgãos viscerais. Estas são colinérgicas, liberando acetilcolina, enquanto aquelas, adrenérgicas, liberando noradrenalina. Os componentes simpáticos e parassimpáticos atuam harmonicamente na manutenção do equilíbrio dinâmico do órgão-efetor, podendo atuar, inclusive, de forma simultânea, oscilando o predomínio de um componente sobre o outro³⁸.

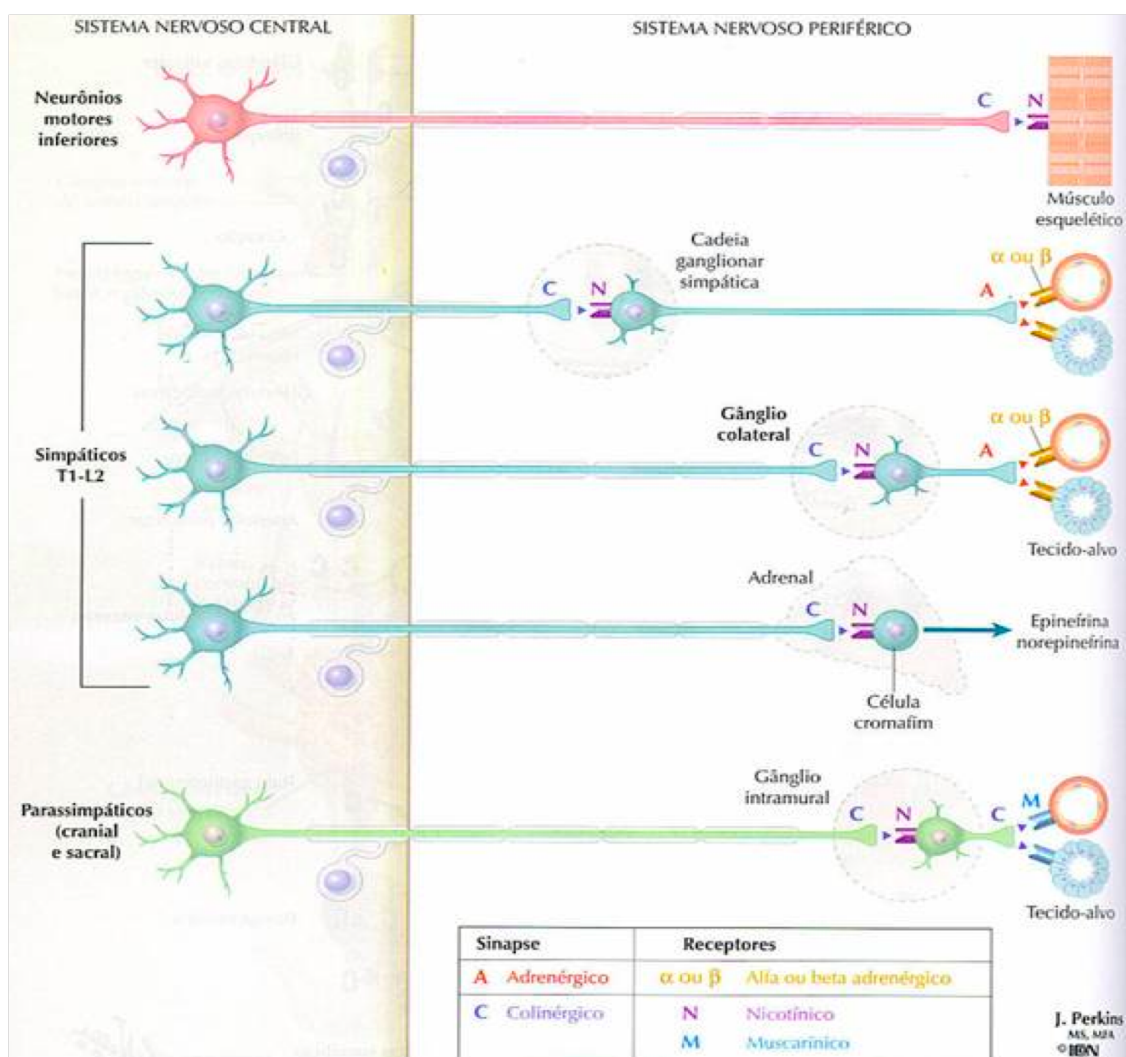


Figura 3 - Sistema Nervoso Autônomo. Fonte: Rubin e Safdieh³⁹

4.4.2 Hemodinâmica

Complexos mecanismos neurais, neuro-humorais e de distribuição de fluido corporal interagem para o controle hemodinâmico, regulando a pressão arterial de forma rápida (segundos a minutos) ou lenta (horas a dias)⁴⁰.

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-humorais⁴⁰. O centro regulatório deste mecanismo localiza-se na região anterolateral do bulbo raquidiano onde encontram-se diversos núcleos, que interagem entre si e com outras áreas do sistema nervoso central (SNC) para regular a atividade hemodinâmica⁴¹.

O barorreflexo é o mecanismo regulatório mais relevante para o controle da pressão arterial⁴². 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 vasos⁴³. Assim, o SNC recebe informações das vias aferentes para ordenar a atividade eferente.

Os barorreceptores presentes em grande artérias, como aorta e carótida, quando ativados, emitem sinais aferentes por meio dos nervos vago e glossofaríngeo para o núcleo do trato solitário, que transmite essa informação ao centro vasomotor do bulbo⁴³. As informações aferentes, ao chegarem no centro vasomotor, estimulam respostas reflexas eferentes que promovem ações pressóricas inibitórias envolvendo simultaneamente a inibição do sistema simpático e estimulação do parassimpático⁴³, tendo como consequência a redução da frequência cardíaca e da contratilidade.

4.4.3 Controle autonômico cardíaco

No coração, a influência autonômica direta ou reflexa é exercida sobre todas as propriedades eletrofisiológicas do órgão, representadas pelo automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contratilidade do miocárdio⁴⁴. A descarga do marcapasso nodo-sinusal, a condução atrioventricular, a excitabilidade do sistema de condução ventricular de His-Purkinje e a contratilidade do miocárdio atrial e ventricular são diminuídas pela atividade parassimpática cardíaca, enquanto a atividade simpática cardíaca as estimula⁴⁵. Essas duas atividades são permanentemente exercidas sobre o coração, ocorrendo de forma tônica ou fásica. A influência tônica resulta em um balanço simpatovagal basal, relativamente constante, ora com predominância da atividade parassimpática (vagotonia), ora simpática (simpaticotonia), ou com equilíbrio de ambas (anfotonia). A influência fásica, ou de natureza reflexa, determina modificações transitórias, sinérgicas ou antagônicas, relativas ou absolutas, das atividades simpática e parassimpática, segundo as necessidades de ajustes funcionais agudos⁴⁴.

A resposta simpática ocorre mais lentamente do que a parassimpática: a latência da modificação da frequência cardíaca ao estímulo vagal é de 200ms, com pico de 400ms, enquanto a resposta de frequência cardíaca ao estímulo simpático inicia-se cerca de um a cinco segundos após o início do estímulo. No entanto, a resposta vagal é de duração mais curta do que a simpática⁴⁶.

4.4.4 Sistema simpático cardíaco

O sistema simpático cardíaco (**Figura 4**) é composto por fibras pré-ganglionares eferentes que emergem dos segmentos T1 a T4 da medula espinhal⁴⁷. Parte delas realizam sinapse com fibras pós-ganglionares ao nível ganglionar, enquanto a outra continua ininterruptamente por meio do gânglio, formando os 03 (três) gânglios cervicais: superior, médio e inferior⁴⁸. 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 transversal da vértebra C7 e a cabeça da primeira costela⁴⁹.

A partir dos gânglios cervicais superiores, médios e estrelado partem as fibras pós-ganglionares, que formam os nervos cardíacos cervicais superiores, médios e inferiores, respectivamente. Estes, juntamente com as fibras que partem dos gânglios torácicos e ramos parassimpáticos, direcionam-se à proximidade do coração e formam o plexo cardíaco⁵⁰.

As fibras pós-ganglionares do plexo cardíaco formam densas ramificações que, presentes no subepicárdio e no sistema de condução, controlam efetivamente a função cardíaca⁵¹. Liberam norepinefrina 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 cardíaco⁵².

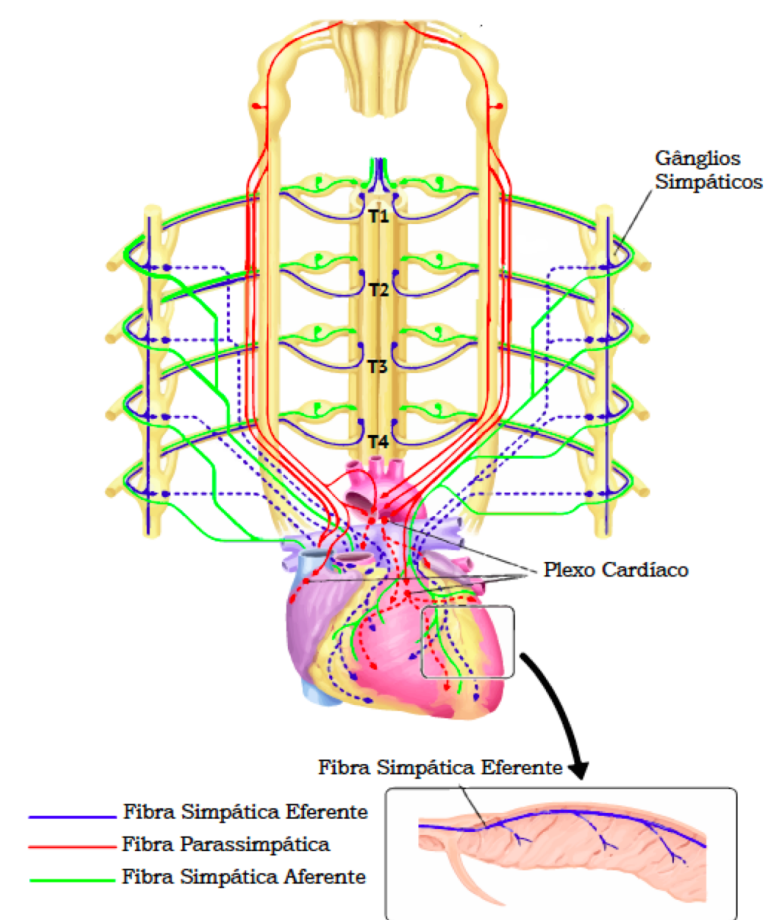


Figura 4 - Inervações cardíacas. Fonte: Adaptado de Kimura *et al*⁵¹

4.4.5 Sistema simpático nos vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos dos membros superiores são inervados por fibras pós-ganglionares que emergem de segmentos torácico alto, T1 a T6. 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 (**Figura 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 vascular³⁷.

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 II⁵². As catecolaminas liberadas pela glândula suprarrenal provocam ação vascular inibitória em vasos sanguíneos musculares, com consequente vasodilatação, e ação vascular excitatória em vasos sanguíneos não-musculares, com consequente vasoconstrição.

A Angiotensina II é um vasoconstritor circulante, que possui efeito neuromodulador positivo, aumentando a liberação de norepinefrina e epinefrina pelo terminal pré-sináptico, promovendo aumento da atividade simpática local⁵².

4.4.6 Disfunção autonômica na cardiomiopatia chagásica crônica

A relação entre disfunção autonômica e morte súbita foi prevista no modelo biológico de Myerburg⁵³ para a ocorrência de fibrilação ventricular. No paciente chagásico é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio; os eventos deflagadores representados pelas extra-sístoles ventriculares e as alterações funcionais representados pela disfunção simpática e parassimpática. Porém, nem todos os portadores de arritmias ventriculares complexas apresentam morte súbita e desse fato conclui-se que as alterações funcionais existentes na doença de Chagas, como as alterações autonômicas, podem ser fatores desestabilizadores do miocárdio, representando uma possível chave para a compreensão da morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. Sabe-se, também, que a disfunção parassimpática é um dos fatores chave na morte súbita cardíaca, por meio da perda de sua proteção miocárdica estabilizadora e arritmogênica⁵⁴.

4.5 ELETRO-ESTIMULAÇÃO NERVOSA TRANSCUTÂNEA

4.5.1 Origem

A Eletro-estimulação Nervosa Transcutânea (TENS) é uma terapia que utiliza a corrente elétrica de baixa frequência e despolarizada, por meio de eletrodos aplicados na superfície da pele, cuja modulação é determinada de acordo com os objetivos da terapia⁵⁵.

Posicionamento dos eletrodos; Frequência de pulso, referente à quantidade de pulsos por segundo expressa em Hertz (Hz); Comprimento de onda, referente ao tempo de duração da onda expresso em microssegundos (μ s); e Amplitude da onda, referente à intensidade da corrente expressa em miliamperes (mA) são os parâmetros considerados na modulação que permitem que o estímulo elétrico interaja com diferentes estruturas nervosas⁵⁶. Assim, a estimulação elétrica de alta frequência (entre 80-130 Hz) ativa fibras sensoriais A β , promovendo a diminuição da transmissão da dor, enquanto a estimulação elétrica de baixa

frequência (2-5 Hz) ativa, principalmente, fibras A_g, causando liberação de vasodilatadores endógenos⁵⁷.

Ao longo do tempo, pesquisas sobre os mecanismos fisiológicos de atuação da TENS descobriram que seus efeitos não se limitavam apenas ao controle da dor, o que possibilitou seu uso para objetivos distintos.

4.5.2 Outros mecanismos de ação

Mannheimer *et al*⁵⁸ e Kaada *et al*⁵⁹ na década de 80, guiaram uma série de estudos com o objetivo de verificar os efeitos cardiovasculares e bioquímicos do uso da TENS em saudáveis e cardiopatas. Surgiram, então, duas teorias de mecanismos de ação: mecanismo simpato-inibitório e mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos.

A primeira teoria explicou a redução da sensibilidade de receptores nicotínicos das fibras simpáticas pré-ganglionares. Ao administrarem bloqueadores ganglionar ou de receptores nicotínicos durante aplicação de corrente elétrica observaram a abolição do efeito vasodilatador eletricamente induzido⁶⁰. A segunda explicou o mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos pela ativação antidrômica de fibras sensitivas. A corrente elétrica antidromicamente despolarizou terminais nervosos sensitivos liberando vasodilatadores endógenos, que promoveu efeitos vasculares periféricos⁶¹.

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 colaterais⁶⁰. Entretanto, a magnitude desses eventos dependem da região de aplicação, ocorrendo efeitos cardiovasculares a nível periférico ou em nível cardíaco.

4.5.3 Breve evolução histórica

Os efeitos da TENS estavam voltados para o controle da dor até a segunda metade da década de 80, quando Mannheimer *et al*.⁵⁸ realizaram estudos para avaliar os efeitos da TENS no controle da angina. Além do controle da dor, esses pesquisadores demonstraram que a aplicação torácica da TENS promovia o aumento da capacidade de exercício, a diminuição dos sinais eletrocardiográficos de isquemia e a redução do tempo de recuperação. No mesmo período, Kaada *et al*.⁵⁹ verificaram o efeito vasodilatador da TENS em indivíduos com insuficiência vascular periférica atribuindo este efeito ao mecanismo simpato-inibitório.

Na década de 90, Williams *et al*.⁶² observaram a redução da pressão diastólica de indivíduos hipertensivos quando a TENS era aplicada em pontos de acupuntura e Chauhan *et al*.⁶³ observaram um aumento no fluxo coronário durante o repouso de coronariopatas. Na

continuidade das pesquisas, Sanderson *et al.*⁶⁴ observaram que TENS produziu uma menor pressão diastólica de pico durante o teste *Handgrip* enquanto que Jessurum *et al.*⁶⁵ observaram o fluxo sanguíneo coronário quando a TENS era aplicada em região pericárdica.

A partir de 2000, Cramp *et al.*⁶⁶ observaram melhora da perfusão sanguínea durante aplicação da TENS no nervo mediano. Sherry *et al.*⁶⁷ observaram que a redução da resistência vascular e o aumento do fluxo sanguíneo na perna estimulada dependiam da intensidade da corrente elétrica aplicada. Baker *et al.*⁶⁸ verificaram que a TENS, aplicada em região cervico-torácica, melhorou a oximetria de pulso. Hallén *et al.*⁶¹ aplicaram TENS (80 Hz) no membro superior, observando que coronariopatas apresentam disfunção endotelial.

Passados 10 anos, em 2011, Jones *et al.*⁶⁹ observaram uma estabilidade nas respostas hemodinâmicas durante a mudança postural e Stein *et al.*⁷⁰ verificaram os efeitos da TENS na região de gânglios cervico-torácica sobre a variabilidade da frequência cardíaca.

4.5.4 Eletro-estimulação Ganglionar

Estudos demonstraram que a estimulação elétrica, por meio de eletrodos colocados na superfície da pele, com várias intensidades e frequências, pode diminuir o estímulo simpático e produzir uma liberação local de fatores endoteliais relaxantes⁶⁷. Em uma metanálise, Campos *et al.*⁷¹ concluíram que a aplicação da TENS parece promover uma redução discreta, mas significativa, da pressão e frequência cardíaca na população de saudáveis, apresentando uma potencial aplicação na modulação hemodinâmica como tratamento complementar.

O efeito inibitório simpático induzido por este tipo de estimulação elétrica pode depender não apenas da frequência atual, mas também do local de aplicação do eletrodo. Quando aplicado na região cervico-torácica, Franco *et al.*⁷² demonstraram que a TENS de baixa frequência (10 Hz) provocou uma redução da dose de fenilefrina em 53% para atingir 70% de vasoconstrição, enquanto que a estimulação de alta frequência (100 Hz), um aumento da dose em 47%. Neste estudo, as respostas dependentes do endotélio (acetilcolina) e independentes (nitroprussiato de sódio) não sofreram modificações pela TENS, alterando, no entanto, a responsividade venosa, aumentando a sensibilidade, na baixa frequência, dos receptores α 1-adrenérgicos e efeitos opostos de alta frequência.

Silva *et al.*¹² observaram que a TENS provocou um importante ganho na função vascular em adultos jovens e de meia-idade, o que pode ter aplicabilidade significativa em pacientes com doença arterial coronariana grave.

O exercício físico tendo sido demonstrado como um valioso instrumento na reabilitação de populações especiais, mesmo com tolerância ao exercício comprometida.

Tomasi *et al.*¹⁴ observaram que a TENS ganglionar é capaz de melhorar essa tolerância, aumentando o suprimento de oxigênio em saudáveis, podendo, talvez, esse benefício ser estendido àqueles com capacidade limitada em razão de alguma doença.

Vieira *et al.*¹⁵ observaram que a aplicação da TENS ganglionar melhora o equilíbrio simpato-vagal em indivíduos saudáveis jovens e idosos e Santos *et al.*¹³ adotando uma corrente interferencial, observaram que a aplicação dessa corrente antes do exercício atenuou o aumento da pressão arterial e a vasoconstrição durante a execução do exercício e ativação do metaborreflexo. (Figura 5)

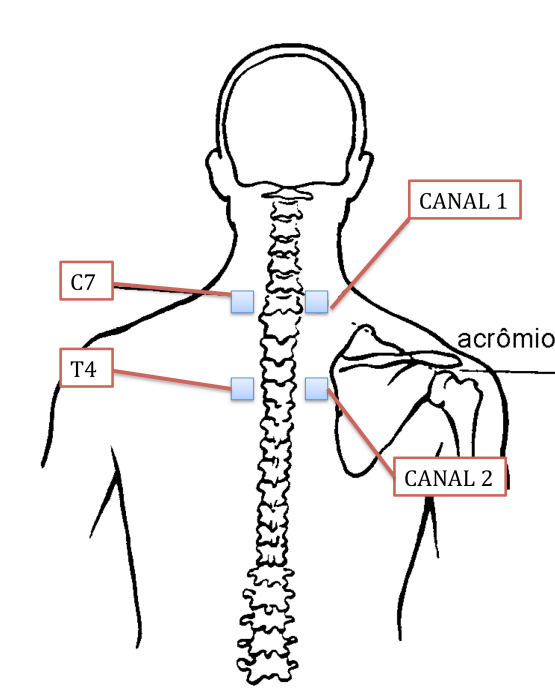


Figura 5. Ilustração do local de aplicação dos eletrodos da EEG. Fonte: Autoria própria

4.6 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

4.6.1 Avaliação do controle autonômico cardiovascular

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não-invasivo que, de forma indireta, realiza o exame dos intervalos entre cada batimento cardíaco (intervalo RR), analisando as variações instantâneas que ocorrem devido a modulação do sistema nervoso autônomo sobre o coração. A definição de termos, especificação de métodos de medidas, interpretação de sinais e padronização de nomenclaturas foram consolidadas pela Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Americana de Estimulação Cardíaca e

Eletrofisiologia⁷³. Com essa homogeneização de parâmetros e estabelecimento de critérios de interpretação, os estudos de VFC passaram a ser utilizados para o diagnóstico de alterações do controle autonômico cardíaco e suas implicações prognósticas na doença arterial coronária⁷⁴, no diabetes mellitus⁷⁵ e nas cardiomiopatias⁷⁶.

A VFC aumentada é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, VFC reduzida é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico⁷⁷.

Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não-lineares podem ser utilizados⁷⁸.

Os métodos lineares são divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo, realizada por meio de índices estatísticos e geométricos, e análise no domínio da frequência. Para a análise da VFC no domínio do tempo, assim denominada por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos⁷⁹.

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação de intervalos RR correspondentes em qualquer ponto no tempo⁸⁰, são:

- a) SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- b) SDANN - Representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 min, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- c) SDNNi - É a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 min, expresso em ms;
- d) rMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- e) pNN50 - Representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

Os índices SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permitem distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à

retirada do tônus vagal⁸⁰. Já os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática⁸¹, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes⁸².

Outro método linear é o domínio da frequência, sendo a densidade de potência espectral a mais utilizada atualmente, quando se trata de estudos com indivíduos em condições de repouso⁸³.

Esta análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais⁸⁴ são:

a) Componente de alta frequência (AF), representativa da influência parassimpática sobre o coração, compreende a banda entre 0,15 e 0,40 Hz.;

b) Componente de baixa frequência (BF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

c) Componentes de muito baixa frequência (MBF) e ultrabaixa frequência (UBF) - são as frequências inferiores a 0,04 Hz, disponíveis apenas em registros de 24h ou mais e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico⁸¹.

A relação BF/AF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração⁸¹.

4.6.2 Pesquisas do controle autonômico cardiovascular em chagásicos

Observa-se que o sistema nervoso parassimpático pode ser avaliado com certa facilidade por meio de medidas basais da variabilidade da frequência cardíaca, pois diversos índices do domínio do tempo são capazes de mensurar a resposta vagal. Porém, a análise do sistema nervoso simpático traz um grau maior de dificuldade, pois os parâmetros habitualmente medidos durante o repouso não traduzem de forma precisa o tônus simpático do indivíduo, à exceção da relação baixa/alta. Para resolver esta questão, foram propostas formas diretas de estimulação do sistema simpático, dentre as quais estão a biópsia endocárdica com análise imunohistoquímica para terminações nervosas adrenérgicas e a cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina.

Machado *et al.*⁸⁵ observaram, ao comparar as técnicas de imunohistoquímica do coração de chagásicos com cardiopatas de outras etiologias, maior quantidade de inflamação e gravidade/precocidade da denervação autonômica, principalmente parassimpática.

Simões *et al.*⁸⁶ utilizaram a metaiodobenzilguanidina na cintilografia. Observaram a existência de uma extensa denervação simpática em pacientes chagásicos crônicos que, no ecocardiograma, apresentavam apenas alterações de contratilidade segmentares, sugerindo a existência de alto grau de disfunção simpática antes da instalação da disfunção miocárdica.

A disfunção autonômica cardiovascular parece apresentar-se de forma dramática durante a infecção aguda, segundo experimentos de Teixeira *et al.*⁸⁷ Os corações infectados batiam numa frequência significativamente menor, o que inferia uma denervação simpática.

Ribeiro *et al.*⁸⁸ analisaram a variabilidade da frequência cardíaca no Holter durante 24 horas, utilizando variáveis parassimpáticas (domínio do tempo) e do teste da arritmia sinusal respiratória. Demonstraram que a presença de disautonomia parassimpática pode preceder a disfunção ventricular na história natural da cardiopatia chagásica crônica. Junqueira *et al.*⁸⁹ analisaram as respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva em pacientes chagásicos sem cardiopatia manifesta e voluntários normais. Observaram diminuição, manutenção e exacerbação da resposta à manobra, demonstrando diversos graus de disfunção autonômica cardiovascular.

Medeiros *et al.*⁹⁰ analisaram a variabilidade da frequência cardíaca no repouso e sob respiração controlada para avaliar a reserva vagal do sistema nervoso autônomo cardiovascular em diferentes grupos de pacientes chagásicos crônicos, utilizando os domínios do tempo (RMSNN, pNN50 e DPNN) e da frequência (relação baixa/alta). Com os resultados, propuseram três fases: uma inicial com destruição da inervação parassimpática; uma intermediária, com presença da disfunção simpática e; num estágio final da doença, a desconexão do coração ao sistema nervoso autônomo, levando a índices autonômicos completamente alterados.

4.7 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO

4.7.1 Disfunção endotelial

O corpo humano adulto contém aproximadamente um trilhão de células endoteliais que formam o revestimento de todos os vasos sanguíneos e linfáticos⁹¹.

Constituem um aparelho de interface dinâmica com todos os outros órgãos do corpo cujas propriedades variam de acordo com o ambiente e os estímulos locais recebidos. Dentre as funções dessas células, podemos citar: o tônus vasomotor, a regulação do tráfico de células e de nutrientes, a manutenção da fluidez do sangue, a contribuição para o equilíbrio local

entre mediadores pró e anti-inflamatórios, a atividade pró e anticoagulante, o auxílio na geração de novos vasos sanguíneos, a participação na imunidade inata e adquirida, e a interação com as células sanguíneas circulantes⁹².

A comunicação entre as células endoteliais, os tecidos dos órgãos circundantes e o conteúdo intravascular é mútua, tanto recebe quanto produz sinais que podem vir por meio de mediadores solúveis, contatos intercelulares, alterações na saturação de oxigênio, forças hemodinâmicas (como a tensão de cisalhamento), oscilações térmicas ou modificações no pH. A resposta da célula endotelial pode ocorrer por meio da modulação do tônus vasomotor, da permeabilidade vascular, do equilíbrio hemostático, dos sinais inflamatórios ou da proliferação celular⁹¹.

O estado de repouso é caracterizado por um estado antitrombogênico, por meio da ativação plaquetária e da produção de trombina (resistência à trombose), padrão antiadesão e vasoconstrição (manutenção da fluidez sanguínea). Porém, quando ativadas, pode ocorrer facilitação da trombose, alteração do tônus vascular e diminuição da permeabilidade (função de barreira)⁹¹.

A ativação das células endoteliais pode ser um processo transitório e reversível com grau de intensidade variável de acordo com o estímulo. Um trauma, uma modificação na tensão de cisalhamento, uma alteração de temperatura ou uma bacteremia podem fazer esse papel excitatório. Considera-se disfunção das células endoteliais a perda da capacidade de regulação da resistência vascular, aumento da adesão celular e extravasamento de conteúdo vascular para o espaço extravascular⁹³.

As células endoteliais lesionadas ou ativadas podem produzir menos óxido nítrico e secretar substâncias que promovem coagulação, bem como aumentar a sensibilidade aos vasopressores. O principal estímulo fisiológico para a produção de óxido nítrico é o esforço de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo na superfície vascular (vasodilatação mediada pelo fluxo). Além disso, uma variedade de agonistas, incluindo acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, difosfato de adenosina, bradicinina e norepinefrina, podem aumentar sua síntese e liberação. O efeito desses agonistas em um endotélio intacto é de vasodilatação; já em um endotélio lesado é de vasoconstrição. O óxido nítrico também produz efeitos anticoagulante, por meio da inibição a adesão e a agregação das plaquetas; anti-inflamatório, por meio do bloqueio a adesão dos monócitos ao endotélio; e redução da expressão do fator tecidual induzido por endotoxinas⁹⁴.

A tensão de cisalhamento, associada ao fluxo sanguíneo sobre a parede vascular, produz ativação da cascata de sinalização que resulta em vasodilatação. Receptores de sinais

mecânicos agem por meio de canais de cálcio e estimulam a síntese e liberação de vasodilatadores como o óxido nítrico, o qual se difunde por meio da membrana e age sobre as células do músculo liso gerando vasodilatação. Na musculatura vascular lisa, os vasodilatadores desencadeiam uma cascata de sinalização que resulta na diminuição da concentração de cálcio e relaxamento vascular. Alguns fatores estruturais da parede do vaso (como, o colágeno e a elastina) podem influenciar nesse mecanismo de relaxamento do músculo liso. A dilatação mediada por fluxo (FMD) é um método que quantifica essa alteração no diâmetro do vaso após estímulo de estresse por cisalhamento⁹⁵.

4.7.2 Dilatação Mediada por Fluxo da artéria braquial

A dilatação mediada por fluxo (FMD) da artéria braquial é um método ecográfico primeiramente descrito para avaliar a função endotelial e risco de aterosclerose, avaliando, conseqüentemente, o risco cardiovascular. Foi desenvolvido como um método não invasivo para estudar as alterações iniciais na fisiologia vascular de artérias sistêmicas⁹⁶. O ultrassom foi utilizado por eles para acompanhar as mudanças no diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento do fluxo. Nas artérias revestidas por endotélio saudável, o aumento do fluxo provocava a dilatação do vaso, por meio da liberação do fator relaxador derivado do endotélio, mecanismo que falha na disfunção endotelial⁹⁶.

Experimentos estabeleceram que a FMD nas artérias dependia de um revestimento endotelial intacto e que a substância seria o óxido nítrico⁹⁷. A evidência acumulada sugeriu fortemente que o cisalhamento associado ao fluxo era o estímulo fisiológico para a vasodilatação mediada pelo endotélio por meio da produção e da bioatividade do óxido nítrico. A resposta dilatadora era dependente do endotélio e mediada pelo óxido nítrico⁹⁵.

A aferição é de forma não invasiva, utilizando-se um aparelho de ecografia com um transdutor linear e um manguito para aferição da pressão arterial. Por ser de fácil acesso e causar pequeno desconforto ao paciente quando o manguito está inflado, normalmente, adota-se a artéria braquial. A isquemia transitória do membro superior é seguida de uma hiperemia reativa. Na artéria braquial, a deflação do manguito gera a liberação do fluxo sanguíneo intravascular e conseqüente força de cisalhamento. Essa tensão tangencial gerada sobre as paredes do vaso é produzida pelo atrito do fluxo sanguíneo com as células endoteliais e conseqüentemente geram dilatação vascular. A FMD mede a diferença percentual do diâmetro da artéria braquial ocorrida após a oclusão. (**Figura 6**)

Os valores usualmente propostos para o ponto de corte que identifica a disfunção endotelial em população de baixo risco ficam entre 7 a 10%. Artérias saudáveis, tipicamente,

mostram um aumento no diâmetro que varia de 5 a 15%. O fluxo na artéria braquial, geralmente, aumenta de 5 a 6 vezes. Em pacientes com dano endotelial, a resposta vasodilatadora é diminuída e, em alguns pacientes, até vasoconstrição pode ser observada⁹⁸.

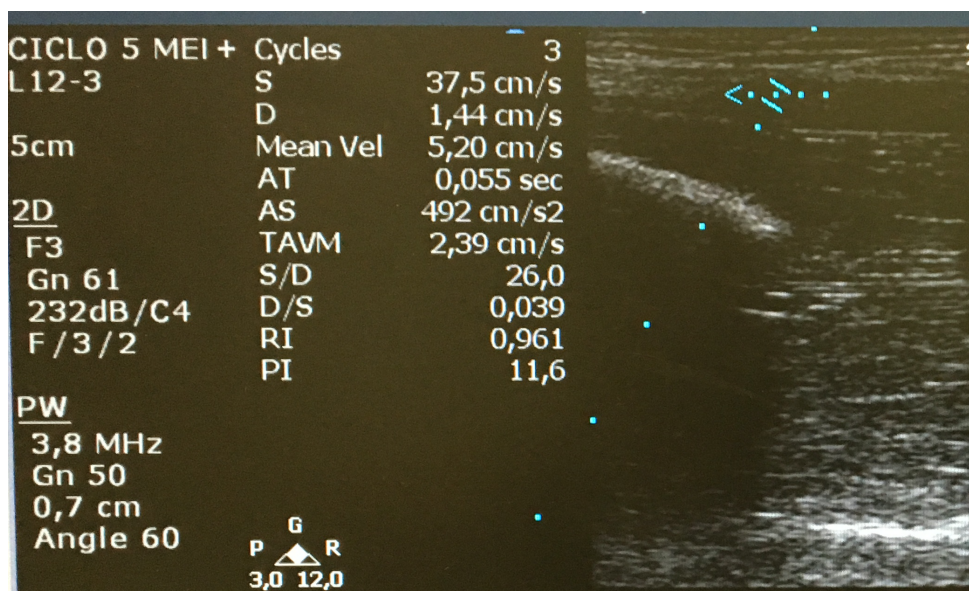


Figura 6. Imagem do ultrassom de alta resolução com dados de velocidade de fluxo sanguíneo, resistência vascular e suas derivações. Fonte: Autoria própria.

5. METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado, cruzado, mono-cego (paciente e avaliador cegos, mas não o terapeuta - itens 5 e 7 da Tabela PEDRo) com amostragem por conveniência. O tipo de randomização foi a alocação randômica simples por sorteio em blocos de 10 numerados sequencialmente em envelopes opacos lacrados para cada uma das condições experimentais: eletroestimulação ou placebo, e para cada grupo de estudo, chagásicos e saudáveis. (Figura 7)

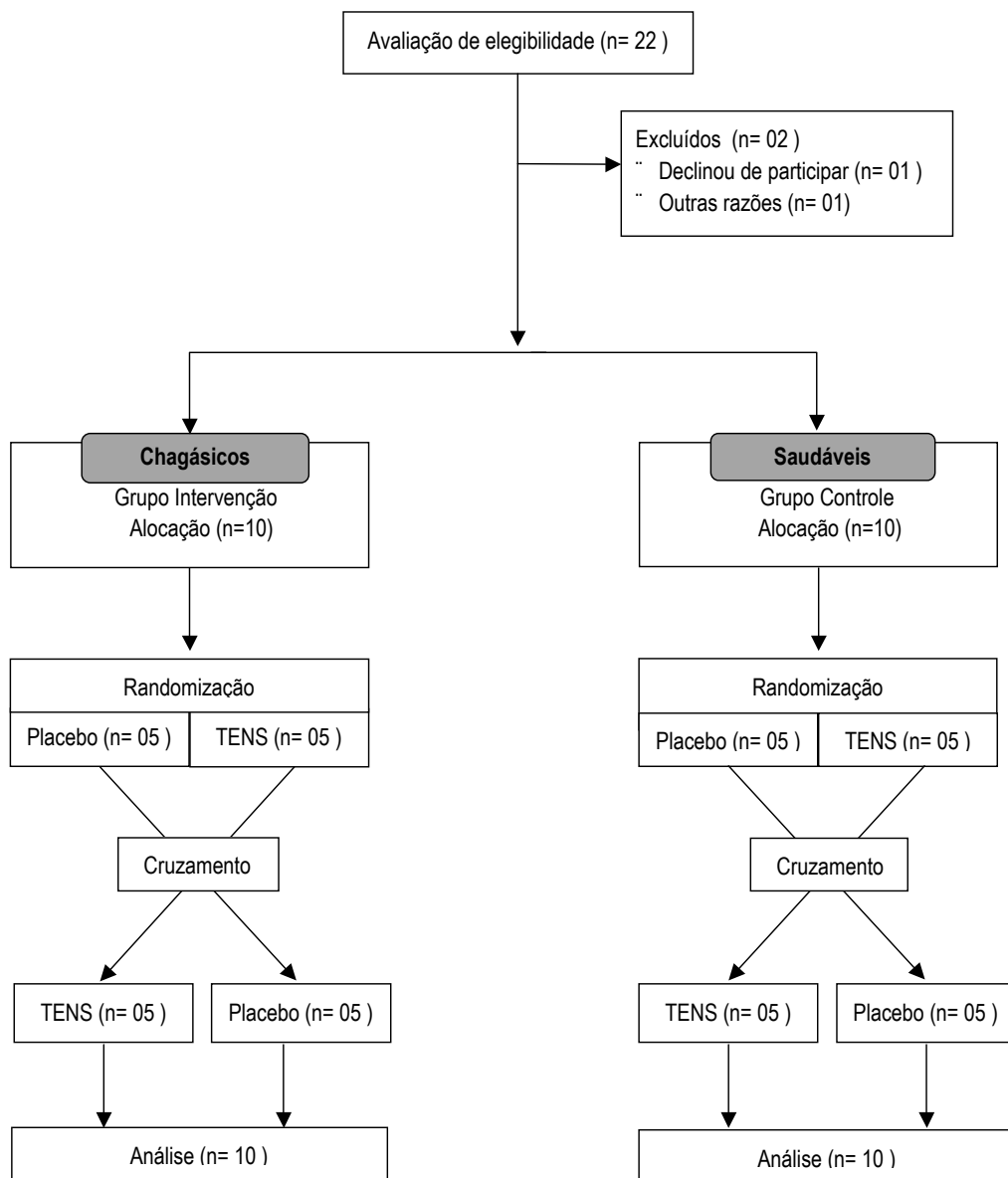


Figura 7. Fluxograma CONSORT do estudo

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP) do Ministério da Saúde (MS) e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o parecer nº 714.452, de 09 de julho de 2014 (**Anexo A**). Foi registrado no banco de dados do Registro de Ensaio Clínicos sob o número RBR-53x476 (**Anexo B**). Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Anexo C**).

5.3 CASUÍSTICA

Foram selecionados sujeitos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca chagásica, do sexo masculino, sem alteração cognitiva. Os voluntários saudáveis foram recrutados do Hospital Militar da Área de Brasília e os pacientes chagásicos do programa de reabilitação do Grupo de Pesquisa e Reabilitação Cardíaca da Universidade de Brasília (GPRC/UnB). Todas as coletas foram realizadas no Laboratório de Fisiologia do Exercício Clínico, localizado no Campus Ceilândia/UnB.

5.3.1 Critérios de inclusão de saudáveis:

1. Idade pareada com a média de idade dos chagásicos;
2. Ausência de história atual ou prévia de doença ou procedimento cirúrgico prévio; e
3. Ausência de alterações funcionais durante avaliação inicial, como hipertensão, ausculta pulmonar ou cardíaca alterada; ou achado na anamnese que possa interferir na avaliação da vasodilatação endotélio dependente.

5.3.2 Critérios de inclusão de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica:

1. Idade $\geq 21 \leq 80$ anos;
2. Sintomas compatíveis com IC classes III-IV da *New York Heart Association* (NYHA);
3. IC estável em terapia farmacológica por pelo menos um mês antes da coleta de dados;
4. Diagnóstico confirmado da doença de Chagas por pelo menos dois testes sorológicos padrão positivos para anticorpos contra *Trypanosoma cruzi* (imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta e / ou ensaio imunoenzimático).
5. Fração de ejeção ventricular esquerda $< 45\%$ documentada dentro de 03 meses de inclusão (obtido a partir de prontuários);

6. Nenhuma cirurgia eletiva planejada ou implante de marcapasso no momento do início do estudo;
7. Tolerante a eletroestimulação neuromuscular; e
9. Avaliação clínica favorável emitida pela médica do grupo de pesquisa (Dra Alexandra Gervazani, CRM-DF 13.237).

5.3.3 Critérios de exclusão de saudáveis:

1. Complicações que impossibilitem acompanhamento de acordo com a metodologia estabelecida;
2. Intolerância à eletroestimulação;
3. Distúrbios cognitivos ou psiquiátricos que impeçam a realização do protocolo; e
4. Doenças infecto-contagiosas impeditivas à realização do protocolo.

5.3.4 Critérios de exclusão de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica:

1. Impossibilidade de fornecer consentimento informado por escrito;
2. Doença metabólica, ortopédica ou infecciosa crônica;
3. Utilização de corticoesteróides, hormônios ou quimioterapia para câncer;
4. Doença valvar;
5. Angina instável;
6. Infarto agudo do miocárdio ou cirurgia cardíaca (últimos 03 meses);
7. Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva;
8. História de doença pulmonar/asma induzida por exercícios/tabagismo;
9. Doença vascular periférica;
10. Doenças pulmonares e neurológicas.

5.4 RISCO E SEGURANÇA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo apresentou baixo risco para eventos durante a sua realização. Todos os voluntários foram previamente submetidos a uma avaliação clínica pela médica cardiologista, Dra Alexandra Gervazani, CRM-DF 13.237, e após liberação, foram convidados a comparecerem na Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE/UnB) para a realização da coleta de dados. Este estudo promoveu, durante sua realização, garantia de indenização, a qual configura-se como cobertura material para reparação diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

As coletas foram realizadas no laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício UAC/FCE/UnB, onde está acondicionado em condições ideais de temperatura o equipamento de ultrassonografia de alta resolução (modelo HD 11XE, Philips Company, Amsterdam, Holanda).

Em caso de ocorrência de algum evento durante as coletas, o paciente, por meio da ambulância da FCE/UnB, seria transportado para o Hospital Regional de Ceilândia, conforme termo de anuência.

5.5 VISÃO GERAL DO ESTUDO

O Grupo Controle (GC), constituído por sujeitos saudáveis, e o Grupo Intervenção (GI), formado por pacientes com insuficiência cardíaca chagásica, foram submetidos a TENS na cadeia ganglionar durante 30 minutos. **(Figura 8)** Antes e após a TENS, ambos os grupos tiveram a artéria braquial ocluída por um manguito para aferição de pressão arterial durante 05 minutos e após esse período, durante a liberação do manguito que proporciona o retorno da circulação sanguínea à extremidade do membro. Por meio do aparelho de ultrassonografia de alta resolução, as imagens captadas durante a liberação da oclusão da artéria braquial foram gravadas para análise da dilatação provocada. **(Figura 9)**

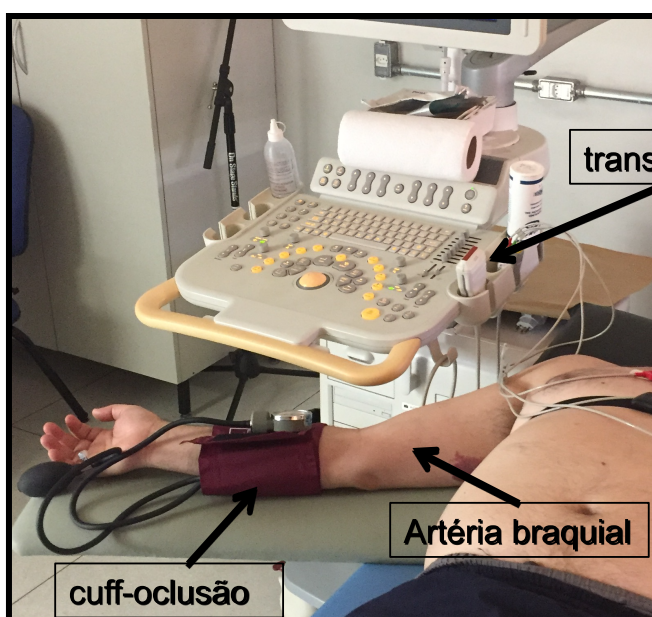
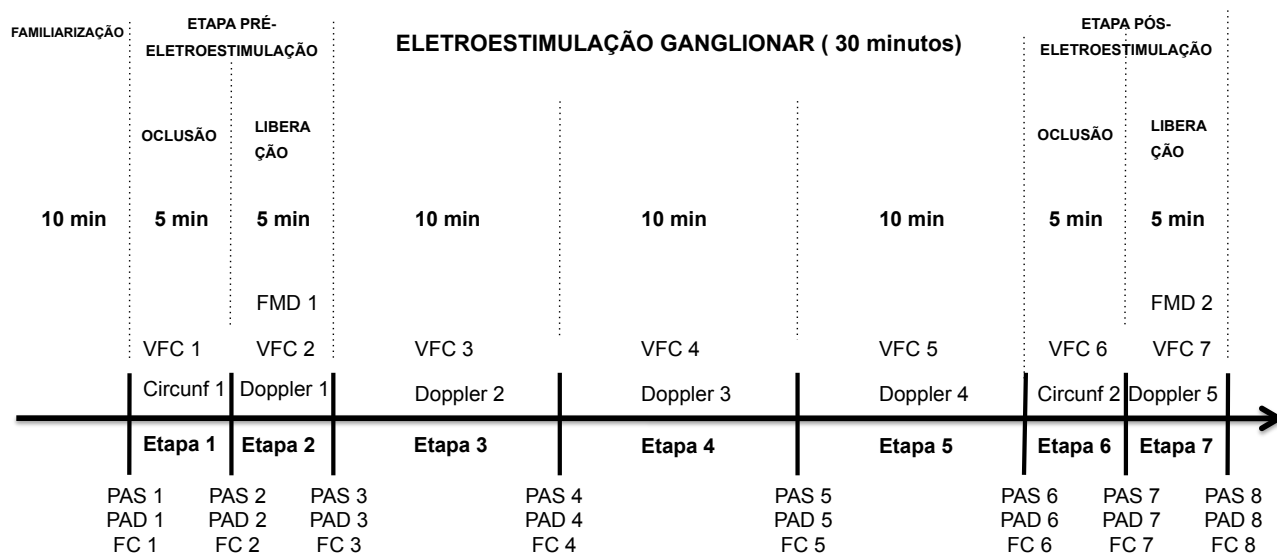


Figura 8. Voluntário com os dispositivos para captação das imagens de ultrassonografia e sinais da variabilidade da frequência cardíaca. Fonte: Autoria própria.



Circunf = Diâmetro da artéria, Doppler = Fluxo sanguíneo e resistência vascular, FMD = Dilatação Mediada por Fluxo, VFC = Variabilidade da Frequência Cardíaca, PAS = Pressão Arterial Sistólica, PAD = Pressão Arterial Diastólica, FC = Frequência Cardíaca, Zona 1 e 6 = Circunf a cada minuto e VFC gravado durante os 5 minutos, Zona 2 e 7 = 10 medidas de Doppler e FMD aferidas alternadamente, Zona 3 a 5 = Doppler a cada 03 minutos e VFC durante os 10 minutos da zona

Figura 9. Protocolo da coleta da FMD na pré e pós eletroestimulação ganglionar. Fonte: Autoria própria.

5.6 AVALIAÇÕES

5.6.1 Avaliação de caracterização

5.6.1.1 Avaliação clínica inicial

Todos os voluntários incluídos no estudo foram submetidos a uma avaliação clínica inicial conduzida por uma médica que constou de: ficha de anamnese, coleta da história clínica, medicações em uso e diagnóstico clínico.

5.6.1.2 Teste ergoespirométrico

Os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício na FCE/UAC/UnB para a realização do teste incremental limitado por sintomas, em bicicleta eletromagnética (Bicicleta Lode, modelo Corival, Medical Technology, Holanda), por meio de um protocolo de rampa (10-15 watts/minuto). Antes do início de cada teste, foi observado um período de 5 minutos para adaptação ao cicloergômetro e a estabilização das trocas gasosas. O eletrocardiograma de 12 derivações foi monitorado continuamente (Quark C12X

Cosmed, Itália) com registro ao final de cada minuto. A pressão arterial foi aferida com esfigmomanômetro padrão, a cada 2 minutos durante o exame e até 10 minutos após o final da parte ativa do teste. Os gases expirados foram coletados por alíquotas a cada respiração por um analisador de gases computadorizado (Quark CPET, Cosmed, Itália). Durante o teste foram analisados o consumo de oxigênio por Kg (VO_2 ml/min/kg), a ventilação minuto (VE, L/min), a razão VO_2/HR (ml/bpm), a razão VE/ VO_2 slope e o parâmetro OUES. Os dados de VO_2 ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) e VE (L/min) foram coletados respiração a respiração durante todo o exame e posteriormente analisados em intervalos de 10 em 10 segundos. O VO_2 de pico foi expresso pelo maior valor de VO_2 obtido durante os últimos 30 segundos finais do teste. Os critérios utilizados para determinação do ponto de compensação respiratório foram do V-Slope e utilizando os equivalentes ventilatórios. O Slope VE/ VO_2 foi obtido a partir dos dados de VE e VO_2 do início ao pico do exercício, em uma planilha de cálculo (Microsoft Excel; Microsoft; EUA), partir de uma regressão linear ($y = mx + b$, $b = \text{slope}$).⁹⁹

5.6.2 Avaliações de desfecho

As coletas foram realizadas no mesmo local, em sala climatizada a 23°C. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal, em posição supina confortável, com a cabeça elevada a cerca de 30° com travesseiro.

5.6.2.1 Parâmetros cardiovasculares

Foram aferidas a Frequência Cardíaca (FC, bpm), a Pressão Arterial Sistólica (PAS, mmHg) e a Diastólica (PAD, mmHg) (BP A100, Microlife, Zurique, Suíça), no início e final de cada fase (início da oclusão, término da oclusão/início da liberação do manguito, término da desocclusão - antes da aplicação da EEG; a cada 10 minutos durante os 30 minutos de eletroestimulação; início da oclusão, término da oclusão/início da desocclusão, término da desocclusão - após a eletroestimulação).

5.6.2.2 Dilatação endotélio dependente fluxo mediada (FMD) e Doppler

Os testes para análise da FMD foram realizados entre às 07 e 10 horas do período matutino, estando o paciente em jejum por pelo menos 08 horas, em sala com temperatura controlada (23°C) após 10 minutos de aclimação. Os participantes não realizaram exercícios físicos, ingeriram substâncias que pudessem afetar a FMD como a cafeína, alimentos de alto teor de gordura ou vitamina C e não fizeram uso do tabaco de 4 a 6 horas antes do estudo¹⁰⁰. Na metodologia de ultrassonografia de alta resolução (modelo PHILIPS HD 11XE Select) da

artéria braquial foi utilizada um transdutor linear de 11,0 MHz. Foi obtida uma imagem longitudinal basal da artéria braquial, 2-10 cm acima do cotovelo (**Figura 10**). O centro do vaso foi identificado através da imagem mais clara entre a parede anterior e posterior do vaso. A profundidade e o ganho foram otimizados para identificar a luz e a parede do vaso¹⁰¹.

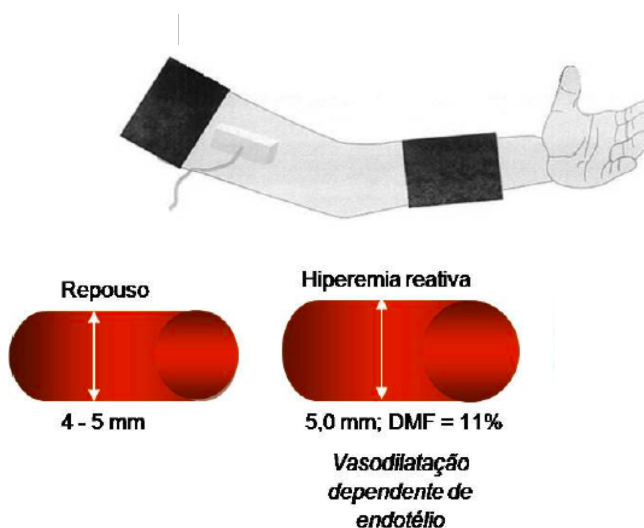


Figura 10. Posicionamento da transdutor para captação de imagens da artéria braquial. Fonte: adaptado de Correti *et al*¹⁰⁰

A vasodilatação dependente de endotélio foi avaliada por meio da hiperemia reativa pós-oclusiva. Um manguito posicionado de forma distal ao local de obtenção das imagens foi inflado a 200 mmHg durante 5 minutos¹⁰². Na fase de pré-eletoestimulação, durante o período de oclusão (5 minutos), foram coletados os dados da circunferência da artéria braquial a cada 01 minuto. Após este período, o manguito foi desinflado e durante o período de pós-oclusão (5 minutos), as imagens da artéria foram gravadas continuamente e foram realizadas 10 medidas consecutivas da FMD e Doppler (fluxo sanguíneo e resistência vascular). Na sequência, durante o período de eletroestimulação (30 minutos), a cada 03 minutos, foram coletados o Doppler da artéria braquial. Na fase de pós-eletoestimulação, o protocolo da pré-estimulação foi repetida. As medidas de reatividade vascular, com a análise das variações no diâmetro da artéria braquial durante a hiperemia reativa foram realizadas posteriormente utilizando um programa de computador (Brachial Analyzer DICOM – Medical Imaging Applications, Iowa, EUA). A determinação do diâmetro do vaso foi feita entre as camadas médias da parede anterior e posterior, em sincronia com a onda R do eletrocardiograma. A variação máxima de diâmetro foi obtida para a vasodilatação dependente de endotélio.

Posteriormente foi calculado o percentual de mudança do diâmetro da artéria braquial após cada estímulo em relação ao diâmetro basal [dilatação mediada por fluxo (FMD, %)].

5.6.2.3 Protocolo de aplicação da Eletroestimulação Ganglionar

A aplicação da EEG foi realizada por meio de um equipamento de eletroestimulação transcutânea (BLD Stim³, Better Life Devices, San Diego, EUA), onde os eletrodos foram colocados próximos aos processos transversos de C7 (canal 1) e T4 (canal 2) (**Figura 11**) e estimulados agudamente por 30 minutos, no modo contínuo, com uma frequência de 100 Hz e uma largura de pulso de 250 μ s. A intensidade foi definida pelo limiar de tolerância ao estímulo elétrico do paciente sem a ocorrência da contração muscular.

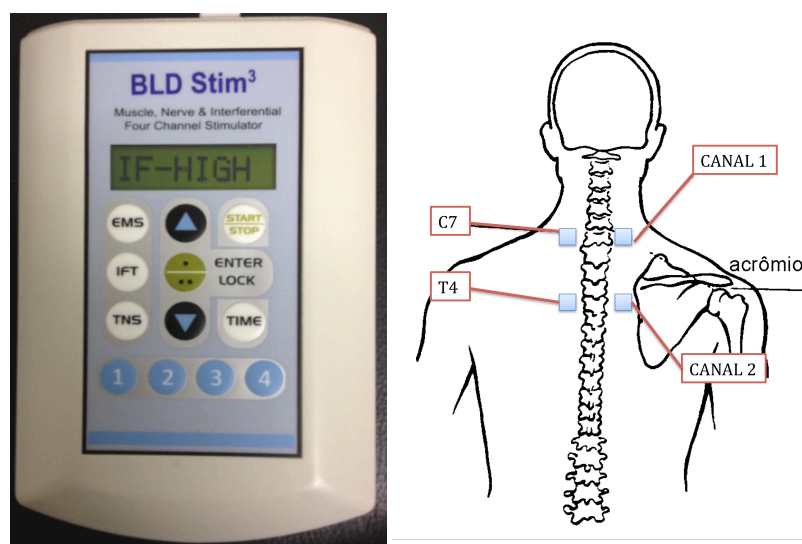


Figura 11. Aparelho de TENS e colocação dos eletrodos. Fonte: Autoria própria

5.6.2.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Os sinais da FC e os intervalos R-R (R-Ri) foram captados por meio de um cardiofrequencímetro (WIndlink™ + software Polar Protrainer 5™, Polar, Kempele, Finlândia) e transmitidos por meio de uma cinta posicionada na altura do processo xifóide (Wearlink®, Polar, Kempele, Finlândia) durante aproximadamente 60 minutos. Para as análises da VFC foram utilizados as faixas de oclusão e liberação do manguito e a cada 10 minutos do período de eletroestimulação. Após a aquisição, a série de dados foram processados por meio do software de análise Kubios HRV 2.2 (University of Eastern Finland, Kuopio, Finlândia), inspecionados e corrigidos. (**Figura 12**)

Para a análise da VFC, o segmento selecionado foi uma faixa aproximada de 5 minutos, cumprindo orientação do *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*⁷⁹.

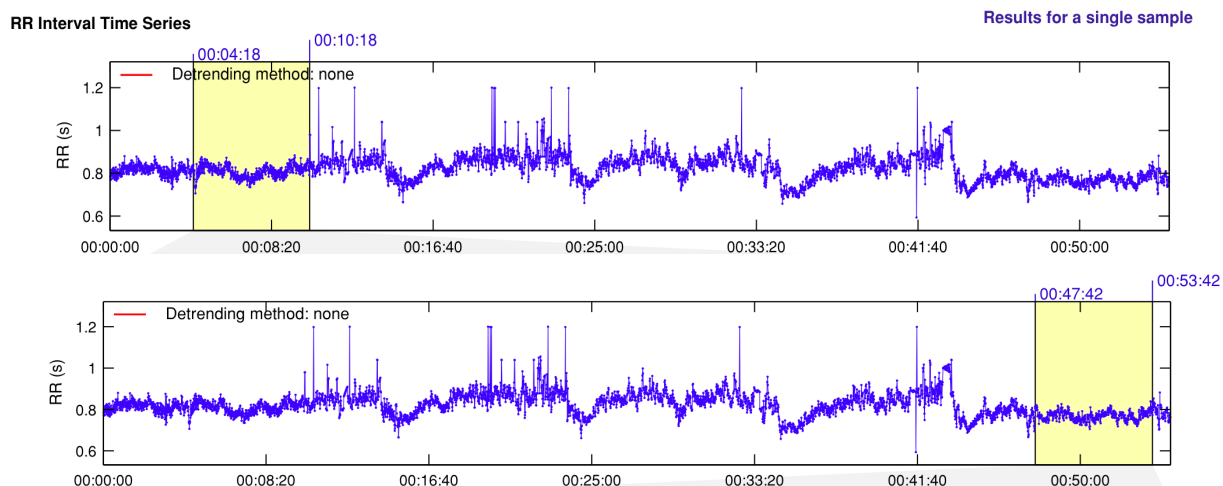


Figura 12 - Visualização gráfica da modulação autonômica apresentada pelo software *Kubios*. Em amarelo, a faixa de tempo adotada na pré (acima) e pós (abaixo) intervenção para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Fonte: Autoria própria

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados por meio da análise do GraphPad Prism, versão 6.0e para Mac OS (software GraphPad, Inc, La Jolla, CA). A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro Wilk. A análise das diversas medidas das variáveis foi realizada adotando-se o teste ANOVA Two-way: a) Dilatação mediada por fluxo (por 05 minutos após a liberação do manguito), b) Variabilidade da frequência cardíaca (durante todo o protocolo, a cada 10 minutos), c) Fluxo sanguíneo (a cada 03 minutos, durante os 30 minutos de aplicação da TENS 100Hz ou placebo), d) Pressão arterial e frequência cardíaca (05 minutos antes e após a oclusão / liberação do manguito e a cada 10 minutos, durante os 30 minutos de aplicação da TENS 100Hz ou placebo) em cada grupo (saudáveis e chagásicos). Quando os valores de F associados à ANOVA foram estatisticamente significantes, o teste *post hoc* de Tukey Kramer foi utilizado. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. O cálculo por meio do software *GPower*, revelou 83% de poder estatístico amostral ($\alpha = 0,05$ and $\beta = 0.20$) para uma amostra de 10 indivíduos em cada grupo.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DOS VOLUNTÁRIOS

A **Figura 7** demonstra o fluxograma adotado nesse estudo. Vinte e dois voluntários foram selecionados para o estudo (Controle, n = 10 e Insuficiência cardíaca chagásica (ICC), n = 12). 01 (um) voluntário não atendeu aos critérios de inclusão e 01 (um) recusou-se a realizar o protocolo do experimento. No total, 20 indivíduos (controle, n = 10 e ICC, n = 10) foram avaliados para elegibilidade. A **Tabela 1** descreve as características clínicas, antropométricas e funcionais dos participantes. Não houve diferenças significativas entre os grupos na distribuição por sexo, idade e dados antropométricos.

Tabela 1 - Características clínicas, antropométricas e funcionais dos voluntários saudáveis e chagásicos

Variáveis	Saudáveis (n=10)	Chagásicos (n=10)
Idade (anos)	47.80 ± 1.81	49.63 ± 7.84
Massa (kg)	81.24 ± 11.48	72.38 ± 17.86
Estatura (cm)	172.9 ± 10.2	170.13 ± 4.73
PAS (mmHg)	127.5 ± 9.81	104.86 ± 13.09
PAD (mmHg)	79.9 ± 5.22	68.5 ± 13.25
FC (bpm)	86 ± 13.13	59.88 ± 11.39
Ergoespirometria		
VO ₂ /Kg	25.44 ± 8.19	21.22 ± 4.39
VE	79.12 ± 17.52	62.35 ± 15.83
VO ₂ /HR	11.76 ± 3.6	13.81 ± 3.3
VE/VO ₂ slope	26.01 ± 3	28.34 ± 2.99
OUES	2313.6 ± 588.49	1603.57 ± 526.37
Classe Funcional (NYHA)		
CF II	-	5(50%)
CFIII	-	5(50%)
Fatores de Risco		
HAS	2(20%)	5(50%)
DM	-	1(10%)
DLP	-	2(20%)
Medicações		
IECA / ATI	-	10(100%)
Betabloqueador	-	10(100%)
Furosemida	-	7(70%)
Estatina	-	1(10%)
Marcapasso	-	4(40%)

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; VO₂ = consumo de oxigênio; VE = ventilação minuto; FC = frequência cardíaca; VE / VO₂ = equivalente ventilatório para oxigênio; OUES = declividade da eficiência de absorção de oxigênio; CF = classe funcional, NYHA = New York Heart Association; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = Diabetes Mellitus; DLP = dislipidemia; ACE / A TI = inibidores da enzima conversora de angiotensina. Dados antropométricos, cardiovasculares e ergoespirométricos apresentados em média (±) desvio padrão e classe funcional, fatores de risco e medicações pela frequência e porcentagem (%).

7.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A **Tabela. 2** mostra os índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca (BF, un; AF, nu; BF/AF) que representam a atividade simpática (BF e BF/AF) e parassimpática (AF) do sistema autonômico nos grupos de saudáveis e chagásicos. Embora a diferença observada nas modulações simpática (BF, un) ($p = 0,47$), parassimpática (AF, un) ($p = 0,48$) e relação simpatovagal (BF / AF) ($p = 0,53$) não tenham sido significativas estatisticamente, podemos observar que nos chagásicos ocorreu um padrão de comportamento de redução da atividade simpática e aumento da parassimpática.

Tabela 2. Índices no domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca pré e pós intervenção (placebo/TENS) nos grupos de saudáveis e chagásicos.

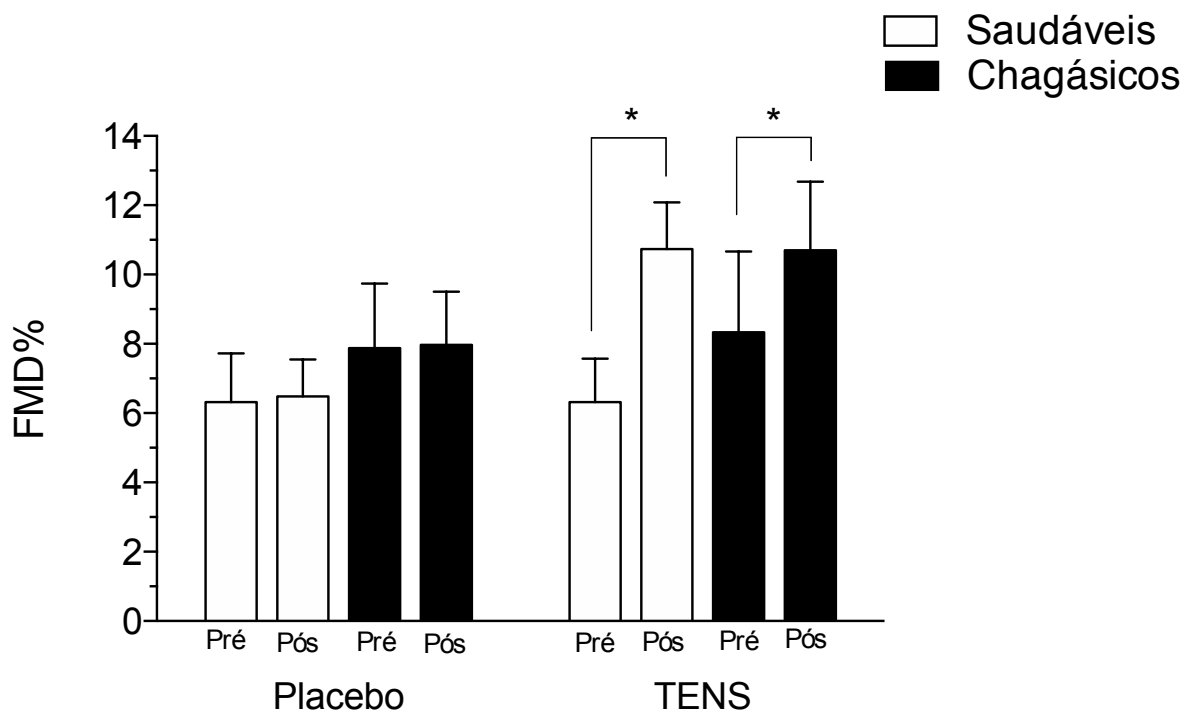
Grupos	Placebo		100Hz	
	Pré	Pós	Pré	Pós
BF, un				
Saudáveis	65.38±13.21	81.82±7.77	65.38±13.21	77.91±10.84
Chagásicos	43.94±19.44	40.88±15.39	43.94±19.44	40.65±16.67
AF, un				
Saudáveis	34.57±13.18	18.13±7.74	34.57±13.18	22.03±10.82
Chagásicos	54.94±17.25	58.39±14.18	54.94±17.25	58.98±16.68
BF/AF				
Saudáveis	2.33±1.45	6.32±1.37	2.33±1.45	5.63±1.31
Chagásicos	0.98±0.12	0.8±0.19	0.98±0.12	0.79±0.19

BF un = baixa frequência por unidades normalizadas, AF un = alta frequência por unidades normalizadas; BF/AF = balanço simpatovagal

7.3 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO

A artéria braquial, após a liberação do manguito, aumentou significativamente seu diâmetro no grupo controle e no grupo intervenção. Nos saudáveis, a FMD% aumentou 69,93% ($6,32 \pm 2,39\%$, dilatação basal = $4,87 \pm 0,41\text{mm}$, dilatação máxima = $5,2 \pm 0,42\text{mm}$, diferença = $0,33 \pm 0,12$ para $10,74 \pm 2,52\%$, dilatação basal = $4,94 \pm 0,33\text{mm}$, dilatação máxima = $5,54 \pm 0,46\text{mm}$, diferença = $0,602 \pm 0,17$), e nos pacientes chagásicos a FMD% aumentou 28,45% ($8,33 \pm 2,44\%$ com dilatação basal = $4,5 \pm 0,62\text{mm}$, dilatação máxima = $4,9 \pm 0,66\text{mm}$, diferença = $0,382 \pm 0,17$ para $10,7 \pm 1,98\%$ com dilatação basal = $4,51 \pm 0,58\text{mm}$, máxima dilatação = $5,06 \pm 0,62\text{mm}$, diferença = $0,553 \pm 0,23$). (**Gráfico 1**)

Gráfico 1. Comparativo dos níveis de dilatação fluxo mediada da artéria braquial pré e pós intervenção (placebo e TENS) entre os grupos de homens saudáveis e chagásicos.



Legenda: FMD% = Percentual de Dilatação Mediada por Fluxo. * $p < 0,05$, comparação: pré vs pós intervenção, grupos saudáveis e chagásicos.

8. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que relata os ajustes da TENS aplicada na região cervico-torácica (C7, T4) na função endotelial da artéria braquial e na modulação autonômica de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica. Corroborando com outro estudo do grupo¹¹², que evidenciou alteração vascular por meio de manobras osteopáticas, o principal achado deste estudo foi constatar que a aplicação de TENS na região cervico-torácica, durante 30 minutos, alterou a função endotelial em homens saudáveis e com insuficiência cardíaca chagásica. Além disso, apontou um padrão de redução da atividade simpática no grupo dos chagásicos. Estes achados reforçam a hipótese de que a EEG pode influenciar mecanismos que agem de forma multifatorial na resposta vascular, como a via autonômica pelo mecanismo simpato-inibitório e a via humoral pelo mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos.

A homeostase vascular é mantida pelo equilíbrio dos fatores de relaxamento e de contração derivados do endotélio¹⁰³. A ruptura desse equilíbrio predispõe o organismo ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares.¹⁰⁴ Na DC, o desequilíbrio autonômico resulta possivelmente de danos causados nos neurônios parassimpáticos durante a fase aguda ou está associada à própria evolução clínica da doença¹⁰⁵. Esse desequilíbrio parece influenciar a função endotelial, reduzindo a vasodilatação e aumentando a vasoconstrição periférica¹⁰⁶. Pesquisas tem demonstrado que a exacerbação do sistema nervoso simpático não é a única causa para essa desarmonia¹⁰⁷. O sistema endócrino pode estar envolvido podendo resultar na liberação de norepinefrina¹⁰⁸ nas terminações nervosas simpáticas, que interagem com receptores α adrenérgicos das células endoteliais ou, ainda, pelo estímulo à liberação de endotelina. Essas respostas vasoconstritoras, por sua vez, podem ser atenuadas pela liberação do óxido nítrico¹⁰³.

Sverrisdóttir *et al.*¹⁰⁹ e Lambert *et al.*¹¹⁰ comprovaram uma relação intrínseca entre a função endotelial e o sistema nervoso simpático. A atividade deste, relacionada à vasoconstrição, influencia inversamente aquela, relacionada à vasodilatação. Trucollo *et al.*¹¹¹ confirmaram a presença de ambos sistemas compensatórios em chagásicos. Já Amatuzzi *et al.*¹¹² constataram uma alteração na dilatação da artéria braquial por meio de manobras osteopáticas, sem contudo, alterar significativamente a modulação autonômica. Em nossa pesquisa, verificamos que a TENS proporcionou uma mudança no comportamento endotelial da artéria braquial aumentando sua dilatação em homens saudáveis e chagásicos. Embora não tenha dado um resultado significativo, nossa pesquisa, ainda, apontou um padrão de redução da atividade simpática e aumento da parassimpática na modulação autonômica em chagásicos, o que corrobora com outros achados do grupo^{12, 13}.

Estudos constataram que a estimulação elétrica por meio de eletrodos colocados na superfície da pele, com várias intensidades e frequências, pode diminuir o estímulo simpático e produzir de forma localizada uma liberação de fatores endoteliais relaxantes⁶⁴. Franco *et al.*⁷² demonstraram que a estimulação de baixa frequência aumenta, enquanto que estímulos de alta frequência reduzem a sensibilidade dos receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos. Campos *et al.*⁷¹ demonstraram que a aplicação da TENS parece promover uma redução significativa da pressão arterial e da frequência cardíaca. O efeito inibitório simpático induzido por este tipo de estímulo elétrico pode depender não apenas da frequência adotada, mas também do local da aplicação do eletrodo. Quando aplicado na região cérvico-torácica, Silva *et al.*¹² observaram que a TENS promoveu redução significativa da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca, o que indica uma possível melhora vascular. Tomasi *et al.*¹⁴ observaram que a

TENS ganglionar é potencialmente capaz de aumentar a tolerância ao exercício e melhorar o suprimento de oxigênio em participantes saudáveis. Uma corrente interferencial utilizada por Santos *et al.*¹³ na região cérvico-torácica atenuou o aumento da pressão arterial e da vasoconstrição durante a ativação do metaborreflexo e execução do exercício. Vieira *et al.*¹⁵ observaram que a aplicação da TENS durante a atividade física melhora o equilíbrio simpato-vagal.

Avaliamos a vasodilatação endotélio-dependente decorrente da hiperemia reativa pós-oclusiva em homens sadios e chagásicos e observamos um aumento na dilatação do diâmetro da artéria braquial pela análise da FMD. Já no tocante à modulação autonômica, detectamos um padrão de redução simpática e aumento da parassimpática na modulação autonômica dos chagásicos. Assim, este estudo apresentou novos achados sobre os efeitos da TENS nas respostas da vasodilatação endotélio dependente, influenciando mecanismos multifatoriais que atuam na resposta vascular como a via autonômica pelo mecanismo simpato-inibitório e a via humoral pelo mecanismo de liberação de vasodilatadores endógenos.

8.1 LIMITAÇÕES

Em decorrência do padrão de redução da atividade simpática apresentada pelos chagásicos após a eletroestimulação ganglionar, o tamanho da amostra, apesar de ter sido suficiente para um resultado significativo da variável FMD, tenha influenciado no resultado sem significância estatística para os índices da VFC. Além disso, não foram acessadas amostras sanguíneas para se verificar os níveis de alteração do óxido nítrico como fator de vasodilatação e os fatores de vasoconstrição como a endotelina e a norepinefrina.

8.2 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da TENS ganglionar nos fatores sanguíneos de relaxamento e vasoconstrição, bem como testar outros níveis de intensidade e tempo de eletroestimulação. Futuras investigações sobre aplicações agudas e crônicas da EEG em populações de pacientes com aumento da atividade neuro-humoral são necessárias. A TENS demonstra ser um dispositivo útil para melhorar o fluxo sanguíneo periférico, fornecendo mais suprimento aos tecidos, o que cria uma possibilidade para pacientes cardiopatas de realizarem seus exercícios por mais tempo durante um programa de reabilitação.

9. CONCLUSÃO

Apesar de não alterar os índices da VFC, a aplicação da TENS sobre a região cervicotorácica melhorou o ajuste da função endotelial da artéria braquial. Este resultado ratifica o efeito vascular da TENS aplicada sobre o gânglio estrelado e demonstra a capacidade preservada de dilatação dos vasos na insuficiência cardíaca chagásica.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 72 (supl 1): 4-30.
- 2 - American College of Sports Medicine (ACSM). Diretrizes do ACSM (American College of Sports Medicine) para os testes de esforço e sua prescrição. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003.
- 3 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79 (supl 4): 1-30.
- 4 - Batlouni M, Freitas EV de, Savioli Neto F. Insuficiência cardíaca no idoso. In: Freitas EV de, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML. *Tratado de geriatria e gerontologia*, 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 480-99.
- 5 - Aersa CMN. Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação quanto à indicação de transplante cardíaco. TESE – São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. 2003.
- 6 - Simões MV, Almeida Filho OC, Pazin Filho A, Pereira RB, Schmidt A e col. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. *Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 1:50-64.
- 7 - 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.
- 8 - Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med.* 2004;66(2):153-64.
- 9 - Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73(4):595-60.
- 10 - Gademan MG, 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 Oct 20;152(2):237-41.
- 11 - 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.
- 12 - Silva ML, Chiappa GR, Silva VM, Neves LM, Lima AC, Tomasi FP et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral to central blood pressure ratio in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.*, 2015. doi: 10.1111/cpf.12227.
- 13 - Santos FV, Chiappa GR, Vieira PJC, Umpierre D, Ribeiro JP, Cipriano GJ. Interferential electrical stimulation improves peripheral vasodilatation in healthy individuals. *Brazilian J Phys Ther.* Brazil; 2013;17(3):281–8.
- 14 - Tomasi FP, Chiappa G, Maldaner da Silva V, Lucena da Silva M, Lima ASCGB, Arena R, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Improves Exercise Tolerance in Healthy Subjects. *Int J Sports Med.* 2015 Jan.

- 15 - 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.
- 16 - Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Brás Cardiol* 1999; 72: 247-63.
- 17 - Neto JMR. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do Mundo. *Rev SOCESP*. 2004; 14 (1): 1-7.
- 18 - Barretto ACP, Nobre MCR, Wajngarten M, Canesin MF, Ballas D, Serro-Azul JB. Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71 (1): 15-20.
- 19 - Schmunis, GA. Trypanosoma cruzi, the etiologic agent of Chagas disease: status in blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion* 1991; 31:54957.
- 20 - Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 Mar 15];13(4):342–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309913700021>.
- 21 - Maciel, MG. et al. Estudo soropidemiológico para a identificação da ocorrência de Chagas em áreas rurais do município de Tefê/AM. *Rev. Bras. de Medicina Tropical*, 2009. v. 42, p. 330-336.
- 22 - Wrzesinsk A, Speroto, RL. Soroprevalência da doença de chagas em candidatos a Doadores de Sangue no Hemocentro de cruz Alta- RS. *Rev. Bras. de Medicina Tropical*, 2009, p. 385, v. 42.
- 23 - Schmunis, GH. The globalization of Chagas disease. *ISBT Science Series*. 2007. 2(1), 6- 11.
- 24 - Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Mar 15];21(5):476–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872579613>.
- 25 - Ministério da Saúde - Doença de Chagas. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>>
- 26 - Dias E, Laranja FS, Nobrega G. 1945. Doenças de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 42 (3), p.499-500.
- 27 - Dias JC, Silveira AC, Schofield C.J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2002, v. 97(5), pp. 603-612.
- 28 - Tafuri WL. Immunopathology of Chagas disease - A historical overview, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1999, v. 94 (1), pp.247-248.
- 29 - Araújo SM, Ando, MH, Cassarotti. J, et al. Programa ACHEI: Atenção ao Chagásico com Educação Integral no Município de Maringá e Região Noroeste do Paraná, Brasil, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2000, v. 33(6), pp. 565-572.
- 30 - Pinto Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22: 147-56.
- 31 - Pinto Dias JC. História Natural da Cardiopatia Chagásica. In: Cançado JR e Chuster M. *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte. Fundação Carlos Chagas, 1985, p99-113.

- 32 - Mady C, Cardoso RHA, Barreto ACP, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3098-3102.
- 33 - Oliveira Junior MT. Características clínicas e prognóstico de pacientes chagásicos e não chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva avançada. TESE- São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
- 34 - Carrasco, HA, Parada, H, Guerreiro, L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease, *International Journal of Cardiology*, 1994. v. 43, pp. 27-38.
- 35 - Simões MV, Almeida Filho OC, Pazin Filho A, Pereira RB, Schmidt A e col. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. *Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 1:50-64.
- 36 - Rassi A, Lorca AM, Rassi SM. Diagnóstico e tratamento das arritmias na cardiopatia chagásica crônica. In: Cançado JR e Chuster M. *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte. Fundação Carlos Chagas, 1985 p274-88.
- 37 - Dias E, Laranja FS, Nobrega G. Clínica da Doenças de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.*, 1945, 42 (2), p.490.
- 38 - 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.
- 39 - Rubins, M. *Netter Neuroanatomia Essencial*. Rio de Janeiro: ed. Elsevier, 2008.
- 40 - Mathias CJ, Bannister SR. *Autonomic Failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 5th. Oxford (UK): Oxford: 2013.
- 41 - Llewelly-Smith and Verberne. *Central Regulation of Autonomic Functions*. 2nd Edition. New York. Oxford: 2011
- 42 - Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al. *Neuroscience*. 3rd edition. Sunderland: Sinauer: 2007.
- 43 - 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.
- 44 - Junqueira Jr LF. Disfunção autonômica cardíaca. In: Porto CC. *Doenças do Coração - tratamento e reabilitação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.306-11.
- 45 - Zipes DP, Inoue H. Autonomic neural control of cardiac excitable properties, In: Kulbertus HE, Franck G, eds. *Neurocardiology*. New York: Futura Publishing, 1988, pp. 787-796.
- 46 - Hainsworth R. Cardiovascular reflexes from ventricular and coronary receptors, *Advanced Experiences in Medicine and Biology*, 1995, v. 381, pp. 157-174.
- 47 - Rubins, M. *Netter Neuroanatomia Essencial*. Rio de Janeiro: ed. Elsevier, 2008.
- 48 - 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

- 49 - Elias M. Cervical Sympathetic and Stellate Ganglion Blocks. *Pain Physician* 2000 [cited 2014 Mar 19];3(3):294–304.
- 50 - DeTurk WE, Cahalin LP. *Fisioterapia Cardiorrespiratória: Baseada em Evidência*. São Paulo (SP): Artmed; 2007.
- 51 - Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res* 2012. 110(2):325–36.
- 52 - 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.
- 53 - Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL et al. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause, *American Journal of Cardiology*, 1989, v. 63(20), pp.1512-1516.
- 54 - Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis, *International Journal of Cardiology*, 1997, v.58(3), pp. 263-268.
- 55 - Strassburg H, Krainick J, Thoden U. Influence of transcutaneous nerve stimulation (TNS) on acute pain. *Journal of Neurology*. 1977;217(1):1-10
- 56 - Johnson MI. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Electrotherapy: evidence-based practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone: 2008. 286.
- 57 - 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.
- 58 - 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.
- 59 - 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.
- 60 - 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.
- 61- 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.
- 62 - 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
- 63 - 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.
- 64 - 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.

- 65 - 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.
- 66 - 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.
- 67 - 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.
- 68 - 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
- 69 - 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.
- 70 - 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.
- 71 - Campos FVdS, Tomazi Neves LM, Da Silva VZM, Cipriano GFB, Chiappa GR, Cahalin L, Arena R, Cipriano Jr G, Hemodynamic Effects Induced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Apparently Healthy Subjects: a Systematic Review with Meta-Analysis, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (2015), doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.433.
- 72 - Franco OS, Paulitsch FS, Pereira APC, Teixeira AO, Martins CN, Silva AM V, et al. Effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on venous vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res. Brazil*; 2014 May;47(5):411–8.
- 73 - Malik M. 1996, “Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology”, *Circulation*, v. 93, pp. 1043-1065.
- 74 - Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 1992. v. 69(9), pp. 891-898.
- 75 - Nolan J, Flapan AD, Goodfield NE et al. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus, *American Journal of Cardiology*, 1996. v. 77(2), 154-158.
- 76 - Stein PK, Rich MW, Rottman JN et al. Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure, *American Heart Journal*., 1995.v.129(5), pp. 975-981.
- 77 - Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.
- 78 - Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.

- 79 - Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- 80 - Bittencourt MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(6):388-96.
- 81 - Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(3):207-13.
- 82 - Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):14-20.
- 82 - Rassi Jr. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol*. 8 ed., 2000. [Citado 2005 fev 25]. Disponível em: www.cardios.com.br/jornal-01/tese%20completa.htm
- 83 - Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(1):22-7.
- 84 - Chua KC, Chandran V, Acharya UR, Lim CM. Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *J Med Eng Technol*. 2008;32(2):145-55.
- 85 - Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, et al. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Human Pathology*, 2000. v. 31(1), pp.3-10.
- 86 - SimoesM V, Pintay AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology*, 2000. v. 86(9), pp.975-981.
- 87 - Teixeira AL JR, Fontoura BF, Freire-Maia L, et al., Cardiac autonomic denervation and functional response to neurotoxins during acute experimental Chagas' disease in rats, *Autonomic Neuroscience*, 2001. v. 89 (1), pp. 128- 132.
- 88- Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E., et al. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2004.v. 83 (1), pp. 40-44.
- 89 - Junqueira LF, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation, *Autonomic Neuroscience*, 2002. v. 97(1), pp.59-67.
- 90 - Medeiros AS, Eletrocardiografia de Alta Resolução e Variabilidade da Frequência Cardíaca em Diferentes Estágios Evolutivos da Cardiopatia Chagásica Crônica. 2002. Dissertação de M. Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- 91 - Jaffe, EA. Cell biology of endothelial cells. *Human pathology*, v. 18, n. 3, p. 234-239, 1987. ISSN 0046-8177.
- 92 - Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*, v. 111, n. 11, p. 5271-5281, 2008. ISSN 0006-4971.

- 93 - Florey, L. The endothelial cell. *Br Med J*, v. 2, n. 5512, p. 487-90, 1966.
- 94 - Ludmer, PL. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, v. 315, n. 17, p. 1046- 1051, 1986. ISSN 0028-4793.
- 95 -Thijssen, DH. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 300, n. 1, p. H2-H12, 2011. ISSN 0363-6135.
- 96 - Celermajer, DS. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, v. 340, n. 8828, p. 1111-5, Nov 1992. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359209> >.
- 97- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 1980. ISSN 0028-0836.
- 98 - Moens, AL. et al. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *CHEST Journal*, v. 127, n. 6, p. 2254-2263, 2005. ISSN 0012-3692.
- 99- Arena, R., Myers, J., Aslam, S. S., Varughese, E. B., & Peberdy, M. A. (2004). Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American heart journal*, 147(2), 354-60. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.014
- 100 - Corretti Mary C. et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery - A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
- 101 - Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, Gutterman DD. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48: 588–589.
- 102 - Phillips SA, Das E, Wang J, Pritchard K, Gutterman DD. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. *J Appl Physiol*. 2011;110: 1013–1020.
- 103 - Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105: 546–549, 2002.
- 104 - Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
- 105 - Villar JC, Leon H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic T. cruzi carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):189-95.
- 106 - Correia D, Junqueira LF Jr, Molina RJ, Prata A. Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(6):772-80.
- 107 - Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato J L, et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):188-93.

108 - Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med.* 2004;66(2):153-64.

109 - Sverrisdottir YB, Jansson LM, Hagg U, Gan LM. Musclesympatheticnerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals. *PLoS One.* 2010;5(2):e9257.

110 - Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension.* 2010;56(3):351-8

111 - Truccolo AB, Dipp T, Eibel B, et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100: 135-140.

112 - Amatuzzi F, Queiroz RA, Barreira I, Quintanilha HLRM, Branco AC, Oliveira APX et al. Acute effects of osteopathic manipulative treatment in heart rate variability of patients with heart failure: a cross-over study. *European Journal of Heart Failure.* 2014; v. 16, p. 284-285.

Anexo A



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS AGUDOS DA ELETROESTIMULAÇÃO NA VASODILATAÇÃO ENDOTÉLIO DEPENDENTE E NOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE SAUDÁVEIS E CARDIOPATAS

Pesquisador: Cláudio Hiroshi Nakata

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 23497314.6.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 714.452

Data da Relatoria: 09/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de terceira análise do projeto denominado "Efeitos Agudos da Eletroestimulação na Vasodilatação Endotélio Dependente e nos Marcadores Bioquímicos de Saudáveis e Cardiopatas, sob responsabilidade de Cláudio Hiroshi Nakata, sob a orientação do Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário: Verificar se a EENM e a EEG produzem efeitos cardiovasculares e nos marcadores bioquímicos de sujeitos saudáveis e cardiopatas.
- Objetivos Secundários: Analisar e comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo na dilatação fluxo mediada (FMD) em saudáveis e cardiopatas; Analisar e comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo nos marcadores de estresse oxidativo: o superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), o peróxido de hidrogênio e a glutathione peroxidase (GPx) em saudáveis e cardiopatas; Analisar e comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo nos marcadores de inflamação: carbonilas e as citocinas inflamatórias (Interleucinas 6 e 10 - IL6 e IL10) em saudáveis e cardiopatas; Analisar e comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo no marcador de remodelamento muscular: metalopeptidases de matriz (MMPs) por zimografia em saudáveis e cardiopatas; Analisar e comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo no comportamento da Pressão Arterial (PA) em saudáveis e cardiopatas; Analisar e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

Fax: (61)3307-3799

E-mail: cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 714.452

comparar os efeitos da EENM, EEG e placebo no comportamento da Frequência Cardíaca (FC) em saudáveis e cardiopatas; Analisar e comparar o conforto e aderência de indivíduos saudáveis e cardiopatas submetido a EENM, EEG e placebo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos: O presente estudo, apresenta baixo risco para eventos durante a sua realização. Entretanto, todos os voluntários serão submetidos a uma avaliação clínica prévia pela médica cardiologista, Dra Alexandra Gervazani, CRM-DF 13.237, e após liberação, serão convidados a comparecerem na Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE/UnB) para a realização do presente estudo. Durante toda a coleta, os pacientes serão acompanhados pela médica cardiologista. Na ocorrência de algum evento o paciente será inicialmente encaminhado à enfermaria da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE/UnB) que dispõe de enfermeira capacitada para realização de suporte básico de vida e ambulância. Caso seja necessário, o paciente, por meio da ambulância da FCE/UnB, será transportado para o Hospital Regional de Ceilândia que possui convênio firmado com a FCE/UnB.

- Benefícios: O uso da EENM e EEG justificam-se como uma tentativa de melhora da força muscular e do fluxo sanguíneo local, respectivamente. Estudos têm atribuído a melhora da força como consequência do reparo e remodelamento tecidual. No que tange a EEG, a uma menor vasoconstrição mediada pela atividade simpática. Espera-se que este projeto possa demonstrar que a EENM provoque microlesões teciduais, constatada por análise sanguínea e a EEG, melhora do fluxo sanguíneo periférico certificada pela vasodilatação endotélio dependente. Acredita-se que um aumento dos marcadores bioquímicos de inflamação, estresse oxidativo e remodelamento tecidual estejam associados à necessidade de preparação do organismo para suportar um novo estímulo e com isso melhorar sua força. Por sua vez, uma diminuição dos índices desses mesmos marcadores indiquem uma possível atenuação da ação autonômica simpática, gerando um maior aporte sanguíneo. Os dois tipos de estímulos elétricos podem, retardando a sensação de fadiga, proporcionar uma maior autonomia nas atividades de vida diária e melhora na qualidade de vida de pessoas impossibilitadas de executar um programa de reabilitação física.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será caracterizada como um estudo experimental randomizado, com 37 pessoas (18 do grupo de intervenção e 19 do grupo placebo). O estudo está projetado para analisar os efeitos da EENM e EEG sobre a vasodilatação endotélio dependente fluxo mediada (FMD) por meio de ultrassonografia (US) e nos marcadores de estresse oxidativo, inflamação e remodelamento

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 714.452

muscular por análise sanguínea. Nesse sentido, serão selecionados indivíduos saudáveis e cardiopatas para um estudo experimental randomizado cruzado onde todos os sujeitos da amostra receberão a aplicação da EENM e EEG, intervenção e placebo, em membro superior e na região cervicotorácica, respectivamente. A intervenção e o placebo diferirão na intensidade da corrente elétrica a ser aplicada, onde o placebo não produzirá efeitos terapêuticos. Todos os sujeitos serão submetidos a uma avaliação clínica inicial e, em dias diferentes, sofrerão as intervenções de forma aleatória. Uma intervenção será a aplicação da EENM, onde eletrodos serão fixados nos ventres dos músculos bíceps e tríceps e a outra, a EEG onde eletrodos serão fixados na região vertebral de C7 e T4. O FMD será analisada por meio de US antes e após cada tipo de eletroestimulação. Numa outra etapa, ao invés da FMD, serão coletadas amostras de sangue antes e após as EENM ou EEG para análise dos marcadores bioquímicos.

As coletas ocorrerão em três etapas. Na primeira, os pacientes serão aleatoriamente distribuídos em dois grupos: (a) Grupo Intervenção Ganglionar (GIG), em que serão submetidos a EEG por 30 minutos, e (b) Grupo Controle Ganglionar (GCG) que receberá o mesmo protocolo do GIG, porém sem o uso da intensidade da corrente. Na segunda etapa será adotado o mesmo procedimento, com dois grupos (Grupo Intervenção Neuromuscular/GINM e Grupo Controle Neuromuscular/GCNM), que consistirá da aplicação da EENM. Nas duas etapas, antes e após os estímulos elétricos, serão analisadas a dilatação da artéria braquial, por meio da mediação de fluxo sanguíneo (FMD). Em outra etapa, ao invés da FMD, dos sujeitos saudáveis e cardiopatas serão coletadas amostras de sangue antes e após as EENM ou EEG para análise dos marcadores bioquímicos do estresse oxidativo, inflamação e remodelamento muscular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados, uma vez que o pesquisador responsável, em carta resposta ao CEP/FS/UnB, assim se manifestou sobre a última pendência anteriormente apresentada (inadequação do TCLE):

"Atendendo a letra "h", do item IV.3, da Resolução CNS 466/2012, acrescentamos no projeto e TCLE o seguinte:

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários e lhe asseguramos que seu nome será preservado em sigilo. As técnicas empregadas neste estudo são conhecidas e consagradas na literatura, sendo, portanto, considerados de baixíssimo risco. Mesmo assim, o presente estudo prove, durante sua realização, garantia de indenização, a qual configura-se como cobertura material para reparação diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa."

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 714.452

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ante todo o exposto, e uma vez não existindo qualquer óbice, opina-se pela aprovação da pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 10 de Julho de 2014

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br

RBR-53x476

Efeitos agudos da Eletroestimulação na vasodilatação endotélio dependente e nos marcadores bioquímicos de saudáveis e cardiopatas

Data de registro: 28 de Jan. de 2018 às 22:52

Last Update: 31 de Março de 2018 às 16:32

Tipo do estudo:

Intervenções

Título científico:

PT-BR

Efeitos agudos da Eletroestimulação na vasodilatação endotélio dependente e nos marcadores bioquímicos de saudáveis e cardiopatas

EN

Acute effects of Electrical Stimulation on endothelium-dependent vasodilation and biochemical markers of healthy and cardiac

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1208-6530

Título público:

PT-BR

Efeitos imediatos da Eletroestimulação no aumento dos vasos pela reação das células de sua parede e nos sinalizadores celulares de saudáveis e pessoas com doenças no coração

EN

Immediate effects of Electrostimulation on vessel enlargement by the reaction of the cells on their wall and on the cellular signals of healthy and people with heart disease

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Número do CAAE: 23497314.6.0000.0030

Órgão emissor: Plataforma Brasil

Número do Parecer do CEP: 714.452

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinadores

Patrocinador primário: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

67

Patrocinadores secundários:

Instituição: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

Cardiomiopatia Chagásica; Doença de Chagas

PT-BR

Chagas' Cardiomyopathy; Chagas Disease

EN

Descritores gerais para as condições de saúde:

C14: Doenças cardiovasculares

PT-BR

C14: Enfermedades cardiovasculares

ES

C14: Cardiovascular diseases

EN

Descritores específicos para as condições de saúde:

C03.752.300.900.200.190: Cardiomiopatia Chagásica

PT-BR

C03.752.300.900.200.190: Cardiomiopatia Chagásica

ES

C03.752.300.900.200.190: Chagas Cardiomyopathy

EN

C03.752.300.900.200: Doença de Chagas

PT-BR

C03.752.300.900.200: Enfermedad de Chagas

ES

C03.752.300.900.200: Chagas Disease

EN

M01.390: Homens

PT-BR

M01.390: Hombres

ES

M01.390: Men

EN

Intervenções

Categorias das intervenções

Device

Intervenções:

A estimulação elétrica ganglionar ou placebo serão aplicadas de forma randomizada e agudamente durante 30 minutos nos grupos

PT-BR

Ganglionic or placebo electrical stimulation will be applied randomly and acutely for 30 minutes in the experimental and control

EN

experimental e controle. O grupo experimental será composto de 10 voluntários do sexo masculino, portadores da Doença de Chagas e o grupo controle formado por 10 homens saudáveis. O aparelho adotado será o BLD Stim3 (Better Life Devices, San Diego, EUA), que fornecerá um fluxo contínuo de baixa frequência de corrente ajustado para 100 Hz a uma largura de pulso de 200 microssegundos. O nível sensorial terá como objetivo suscitar sensações de parestesia que, ao mesmo tempo, não serão dolorosas ou desagradáveis, ou mesmo provocarão contrações musculares. A intensidade aumentará de zero até que a sensação percebida atinja o limite máximo sensorial sem dor, desconforto ou contração involuntária. Os eletrodos de adesivo (MultiStick®, Axelgaard Manufacturing CO, Ltd, Fallbrook, CA, EUA) serão colocados aproximadamente a 3 cm de cada lado da linha média do processo espinhoso em C7 (Canal 1) e T4 (Canal 2). As mesmas instruções e posições de eletrodos serão fornecidas ao placebo, embora o equipamento não tenha fornecido nenhuma corrente estimulante. 10 minutos antes da intervenção (eletroestimulação ganglionar) e 10 minutos depois, por meio de um aparelho de ultrassonografia de alta resolução, as imagens do comportamento da artéria braquial serão gravadas, sendo os primeiros 5 minutos com um cuff insuflado no antebraço a uma pressão de 200 mmHg e os 05 minutos seguintes durante a desinsuflação desse cuff.

groups. The experimental group will be composed of 10 male volunteers with Chagas' disease and the control group of 10 healthy men. The device adopted will be BLD Stim3 (Better Life Devices, San Diego, USA), which will provide a continuous low-frequency current flow adjusted to 100 Hz at a pulse width of 200 microssegundos. The sensory level will aim to provoke sensations of paresthesia that, at the same time, will not be painful or unpleasant, or even provoke muscular contractions. The intensity will increase from zero until the perceived sensation reaches the sensory threshold without pain, discomfort or involuntary contraction. The adhesive electrodes (MultiStick®, Axelgaard Manufacturing CO, Ltd, Fallbrook, CA, USA) will be placed approximately 3 cm from each side of the midline of the spinous process in C7 (Channel 1) and T4 (Channel 2). The same instructions and electrode positions will be provided to placebo, although the device did not provide any stimulant current. 10 minutes before the intervention (ganglionic electrostimulation) and 10 minutes later, using a high-resolution ultrasound device, the images of the brachial artery behavior will be recorded, the first 5 minutes with a cuff being inflated in the forearm at a pressure of 200 mmHg and the following 05 minutes during deflation of that cuff.

Descritores para as intervenções:

PT-BR

E02.331.800: Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea

ES

E02.331.800: Estimulación Eléctrica Transcutánea del Nervio

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruitment completed

Pais de recrutamento

Brazil

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
20	M	45 Y	60 Y

Critérios de inclusão:

PT-BR

Os critérios de inclusão para indivíduos saudáveis foram idade > 45 anos; ausência de antecedentes de doença ou procedimento cirúrgico e alterações funcionais durante a avaliação inicial ou encontradas em anamnesis que podem interferir com a avaliação da febre aftosa. Os critérios para sujeitos chagásicos foram idade > 45 anos; sintomas consistentes com insuficiência cardíaca chagásica classes III-IV da New York Heart Association (NYHA); tratamento estável com uso de drogas para insuficiência cardíaca; fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45%.

EN

Inclusion criterias for healthy subjects were aged > 45 years; absence of previous history of disease or surgical procedure and functional alterations during initial assessment or found in anamnesis that may interfere with the assessment of FMD. The criterias for chagasic subjects were aged > 45 years; consistent symptoms with chagasic heart failure III-IV classes of New York Heart Association (NYHA); stable heart failure drug therapy; left ventricular ejection fraction < 45%.

Critérios de exclusão:

PT-BR

Os critérios de exclusão para indivíduos saudáveis foram complicações ou transtornos cognitivos / psiquiátricos que impedem a realização do protocolo; intolerância ao estímulo elétrico. Os critérios de exclusão para sujeitos chagásicos foram insuficiência cardíaca descompensada; diabetes descontrolada; história de infecção recente (últimos 03 meses); uso de corticosteróides (últimos 03 meses); Doença cardio vascular; angina instável; infarto agudo do miocárdio (últimos 03 meses); cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; insuficiência cardíaca por doença pericárdica ou doença valvular corrigida; história de doença pulmonar / fumante (últimos 12 meses); doença vascular periférica; uso crônico de oxigenoterapia; implantação prévia de um marcapasso ou desfibrilador cardíaco; e pressão arterial sistólica em repouso > 200 mmHg.

EN

Exclusion criterias for healthy subjects were complications or cognitive/psychiatric disorders that hinder the realization of the protocol; electrical stimulation intolerance. The exclusion criterias for chagasic subjects were decompensated heart failure; uncontrolled diabetes; history of recent infection (last 03 months); corticosteroid use (last 03 months); valvular heart disease; unstable angina; acute myocardial infarction (last 03 months); obstructive hypertrophic cardiomyopathy; heart failure due to pericardial disease or corrected valvular disease; history of pulmonary / smoking disease (last 12 months); peripheral vascular disease; chronic use of oxygen therapy; previous implantation of a pacemaker or cardiac defibrillator; and systolic blood pressure at rest > 200 mmHg.

Desenho do estudo:

PT-BR

Ensaio clínico de prognóstico, randomizado controlado, paralelo, duplo-cego e com dois braços

EN

Prognostic, randomized controlled, parallel, double-blind, two-arm clinical trial

70

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
False	Prognostic	Parallel	2	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

Desfechos

Desfechos primários:

PT-BR

Aumento da dilatação da artéria braquial em pelo menos 3% aferida pela técnica da dilatação fluxo-mediada (DFM) obtida por imagem de ultrassonografia.
A análise da DFM deverá ter sido realizada até 30/04/2018.

EN

Increase of the brachial artery dilation by at least 3% as measured by the flow-mediated dilation (FMD) technique obtained by ultrasound imaging.
The analysis of the FMD should have been carried out until 04/30/2018.

Desfechos secundários:

PT-BR

Não são esperados desfechos secundários.

EN

Secondary outcomes are not expected.

Contatos

Contatos para questões públicas

Nome completo: Gerson Cipriano Junior

Endereço: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Ceilândia

Cidade: Brasília / Brazil

CEP: 72220-275

Fone: +55-061-981907111

E-mail: cipriano@unb.br

Filiação: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Contatos para questões científicas

Nome completo: Gerson Cipriano Junior

Endereço: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Ceilândia

Cidade: Brasília / Brazil

CEP: 72220-275

Fone: +55-061-981907111

E-mail: cipriano@unb.br

Filiação: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Gerson Cipriano Junior

Endereço: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Ceilândia

Cidade: Brasília / Brazil

CEP: 72220-275

Fone: +55-061-981907111

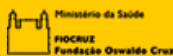
E-mail: cipriano@unb.br

Filiação: Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Links adicionais:

[Download no formato ICTRP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)



ANEXO C

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo com a aplicação de uma pequena estimulação elétrica superficial no intuito de diminuir a sensação do cansaço durante a execução de exercícios físicos. A corrente elétrica utilizada levará o(a) senhor(a) sentir pequenos “formigamentos” nas costas e região do pescoço, sem provocar dor ou contrações musculares.

O objetivo da pesquisa é verificar se a aplicação dessa estimulação elétrica superficial é capaz de melhorar o fluxo sanguíneo periférico.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários e lhe asseguramos que seu nome será preservado em sigilo. As técnicas empregadas neste estudo são conhecidas e consagradas na literatura, sendo, portanto, considerados de baixíssimo risco. Mesmo assim, o presente estudo promove, durante sua realização, garantia de indenização, a qual configura-se como cobertura material para reparação diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

A coleta será em jejum onde será verificada o comportamento do fluxo sanguíneo do braço por meio de imagem produzida por um aparelho de ultrassonografia.

Caso o(a) senhor(a) sinta qualquer desconforto, o teste será suspenso de imediato. Uma médica cardiologista estará presente durante a coleta e, caso seja necessário, o senhor (a) contará com o suporte local de enfermagem e transporte em ambulância para o Hospital Regional da Ceilândia (HRC), onde o senhor (a) receberá toda a assistência necessária.

Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a responder ou participar de qualquer procedimento que lhe traga constrangimento, podendo desistir da pesquisa a qualquer momento.

Os resultados da pesquisa serão divulgados cientificamente na Faculdade Ceilândia da UnB podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na

pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos e após esse período serão descartados.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com Gerson Cipriano Jr, Professor Adjunto - Fisioterapia - FCE/UnB, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, telefone: +55 (61) 3376-0252 / Celular: +55 (61) 8190-7111.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB (CEP/FS). O CEP/FS é uma instância colegiada, constituída pela instituição em respeito as normas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O Comitê tem caráter inter e transdisciplinar, contando com a participação de profissionais da área biomédica, das ciências sociais e humanas e usuários do sistema de saúde. Tem como atribuições revisar todos os protocolos de pesquisa com a responsabilidade pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição; emitir parecer consubstanciado por escrito; manter a guarda confidencial e o arquivamento do protocolo completo, que ficará a disposição das autoridades sanitárias; desempenhar papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência; receber dos sujeitos da pesquisa ou de qualquer parte, denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, deliberando pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo adequar o termo de consentimento; e manter comunicação regular e permanente com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS) e suas deliberações ocorrem de acordo com o calendário de reuniões do endereço: <http://fs.unb.br/cep/index.php/calendario>. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou dos direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Brasília, ____ de _____ de _____

Nome / assinatura

Prof Dr Gerson Cipriano Júnior - Pesquisador Responsável

Manuscript Details

Manuscript number	BJPT_2018_406
Title	ACUTE EFFECTS OF GANGLION ELECTRICAL STIMULATION ON AUTONOMIC MODULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH CHAGAS DISEASE: A CONTROLLED AND RANDOMIZED STUDY.
Short title	EFFECTS OF TENS ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHAGAS DISEASE
Article type	Research Paper

Abstract

Background: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been used as a complementary treatment to improve peripheral blood flow through autonomic modulation. Chagas Disease usually replaces myocardial fibers by fibrosis but normally does not present a severe vascular impairment such as in ischemic etiology, although it also presents a compensatory overload of the autonomic system. We hypothesized that TENS may reduce sympathetic activity and improve peripheral vascular endothelial function. Objectives - This study sought to assess sympathetic activity through heart rate variability (HRV) and endothelial function through flow-mediated vasodilation (FMD%) in patients with Chagas disease. Methods: Intervention (TENS or placebo) was applied over the stellate ganglion region in 20 subjects (10 healthy and 10 Chagasic men) for 30 minutes. The HRV was continuously monitored and brachial artery images (FMD) was recorded at baseline following 5 minutes after cuff release. The effects of the intervention were compared using ANOVA with Tukey post-hoc test considering a $p < 0.05$. Results: Flow mediated dilation (FMD %) increased from $6.32 \pm 2.39\%$ to $10.74 \pm 2.52\%$ in healthy men and $8.33 \pm 2.44\%$ to $10.7 \pm 1.98\%$ in Chagas patients. Heart rate variability (HRV) showed no significant alteration in both sympathetic and parasympathetic modulations. Conclusion: Despite no effect over HRV, TENS application over the ganglion region improved endothelial function measured on the brachial artery. This result ratifies the vascular effect of TENS applied over the stellate ganglion and demonstrates the preserved dilatation capacity of the Chagas Disease.

Keywords	Ganglion Electrical Stimulation; Neuromodulation; Blood Flow Control; Flow Mediated Dilatation; Chagasic cardiopathy.
Corresponding Author	Gerson Cipriano Jr
Corresponding Author's Institution	University of Brasilia
Order of Authors	Cláudio Hiroshi Nakata, Alexandra Lima, Filipe Vargas Siqueira Campos, Sergio Thomaz, Fellipe Amatuzzi Teixeira, Gerson Cipriano Jr

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Cover letter - BJPT.pdf [Cover Letter]
 Title and identification page BJPT.pdf [Title Page (with Author Details)]
 Manuscript TENS-FMD BJPT.pdf [Manuscript (without Author Details)]
 Figure 1.jpg [Figure]
 Figure 2.jpg [Figure]
 Figure 3.jpg [Figure]
 Table 1.pdf [Table]
 Table 2.pdf [Table]
 AUTHOR DECLARATION.pdf [Conflict of Interest]
 authortransferBJPT.pdf [Copyright Transfer Form]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

June, 3rd 2018

Dr.
Editor-in-Chief
Brazilian Journal of Physical Therapy

Dear
Dr Leonardo Oliveira Pena Costa
Dr^a Paula Rezende Camargo
Dr Sérgio Teixeira Fonseca

Attached you will find a copy of the manuscript entitled "**Acute effects of ganglion electrical stimulation on autonomic modulation and endothelial function in heart failure patients with Chagas disease: a controlled and randomized study**", which we are submitting for publication of full-length articles of original research section of the *Brazilian Journal of Physical Therapy*. We report the results of a study in which we analysed the acute effects of electrical stimulation (TENS) in healthy and patients with Chagas disease by the evaluation of endothelial function through Flow-mediated dilation (FMD). We believe that the study will be of interest to your readers, as it provides, at rest, during sympathovagal balance without metaborreflex activation, the application of TENS in ganglionic region seems to improve endothelial function measured on the brachial artery and shows the preserved dilatation capacity of the Chagas Disease. This paper is not being considered for publication elsewhere while under consideration and all human studies have been reviewed by the appropriate ethics committee.

Cordially,

Cláudio Hiroshi Nakata
Physical Therapist
Physical Therapy Division, University of Brasilia, Brazil
QNN 14 Área Especial – Ceilândia Sul – CEP: 72220-140
Brasília – DF – Brazil
E-mail: fisionakata@gmail.com

ACUTE EFFECTS OF GANGLION ELECTRICAL STIMULATION ON AUTONOMIC MODULATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH CHAGAS DISEASE: A CONTROLLED AND RANDOMIZED STUDY.

Cláudio Hiroshi Nakata¹, Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima Sánchez¹, Filipe Vargas de Siqueira Campos¹, Sérgio Ricardo Thomaz¹, Feliipe Amatuzzi Teixeira², Gerson Cipriano Júnior¹.

1 - Sciences and Technologies in Health Program, Ceilandia Campus, University of Brasilia (UnB), Brasilia – Federal District.

Correspondence to:

Gerson Cipriano Jr

Sciences and Technologies in Health Program, 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

Key-Words: Ganglion Electrical Stimulation; Neuromodulation; Blood Flow Control; Flow Mediated Dilatation; Chagasic cardiopathy.

INTRODUCTION

Chagas disease (CD) affects around 10 million individuals¹ of whom 25% to 30% involve to chronic Chagas heart disease². Individuals with CD migrated in recent years from endemic to non-endemic countries³ and this situation has forced health authorities to adopt new procedures for donation of blood and organs which provided a new level of visibility for this disease⁴.

Studies have suggested that autonomic dysfunction is associated with the clinical evolution of CD⁵⁻⁷. The replacement of myocardial fibers by fibrosis deteriorate chronotropic and inotropic control, making this type of heart failure etiology more susceptible to arrhythmias⁸. Compensatory adjustment mechanisms are overloaded, reducing the capacity of autonomic modulation⁹ which leads to a sympathetic hyperactivity that promotes among several dysfunctions, peripheral vasoconstriction and exacerbated ventilatory response that contribute to exercise intolerance and early fatigue¹⁰.

Studies have shown that transcutaneous electrical stimulation (TENS) can decrease sympathetic blood-flow and local release of relaxing endothelial factors^{11,12}. Also, our group demonstrated that TENS applied over stellate ganglion was able to reduce systolic blood pressure¹³, attenuate vasoconstriction¹⁴ and increase oxygen supply and exercise tolerance¹⁵. This stimulation over the cervical region seems to produce an electrical influence over the ganglion chain which results in a significant improvement of the sympatho-vagal balance¹⁶. However, the effects of TENS on autonomic modulation and endothelial function in patients with Chagas disease has not been previously studied and remains unclear.

Therefore, the aim of this study was to analyze the acute effects of TENS through the autonomic modulation and endothelial function responses. The main hypothesis of the study was that TENS can inhibit sympathetic activity over peripheral vessels and promote an endothelial function improvement. This inexpensive and non-invasive technique opens a possibility for cardiac patients to perform their exercises for a longer time during a rehabilitation program.

METHOD

Subjects

The study sample consisted of 20 individuals (10 healthy men and 10 male Chagas patients). The healthy group were aged 47.8 ± 1.81 years and were without disease or surgical procedure. The Chagas group were aged 49.63 ± 7.84 ; NYHA Class II to III; all patients had drug therapy optimized and left ventricular ejection fraction $< 45\%$. At least two positive standard serologic tests for antibodies against *Trypanosoma cruzi* (indirect immunofluorescence, indirect hemagglutination, and/or enzyme-linked immunosorbent assay) were required for a confirmed diagnosis of Chagas disease¹⁷. Exclusion criteria were unstable angina, myocardial infarction, or cardiac surgery within the previous three months prior to study initiation; chronic metabolic, orthopedic, or infectious disease; and/or treatment with steroids, hormones, or cancer chemotherapy. Patients with a previous diagnosis of pulmonary disease, a history of exercise-induced asthma, or smoking were also not included. Subjects were instructed to avoid foods or beverages containing caffeine and to not exercise 48 hours before the protocol. All procedures were approved by the Ethics and Research Committee of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasilia (CEP/FS-UnB), DF, Brazil. Subjects were informed about the study protocol and gave their informed written consent before participation (CEP/FS-UnB 714.452). This study was prospectively registered on clinical trial database under registration number RBR-53x476.

Experimental protocol

This prospective randomized controlled, crossover, double-blind, two-arm clinical trial includes three visits to the evaluation laboratory (**Figure 1** - Flow diagram of study). During the first visit, volunteers completed a health questionnaire and performed a maximal cardiopulmonary exercise test¹⁸. At least 72 hours after the initial assessment, they came to the laboratory on two different days to evaluate Flow-Mediated Vasodilation (FMD) and Heart Rate Variability (HRV) after TENS application over stellate ganglion as described elsewhere¹⁴. Healthy volunteers were recruited from the Brasilia Area Military Hospital and Chagas patient's volunteers

from the Research and Cardiac Rehabilitation Group of the University of Brasilia. All tests were collected at the Clinical Exercise Physiology Laboratory, located on the Ceilandia Campus of the University of Brasilia (**Figure 2** - Study protocol).

Both groups received intervention (TENS and Placebo) for 30 minutes. Before and after the intervention, the brachial artery was occluded using an arm cuff for 05 minutes. After this, the cuff was released and images were acquired for 05 minutes. Images were captured by a high-resolution ultrasound device .

Transcutaneous Electrical Stimulation

TENS or placebo intervention was randomized and acutely applied for 30 minutes in both groups. Individuals were stimulated using the TENS device (Stim3, Better Life Devices, San Diego, USA) with a continuous current with frequency set at 100 Hz and a pulse width at 200 μ s. The intensity was increased from zero to maximal sensory threshold without pain, discomfort or involuntary contraction. Adhesive electrodes (MultiStick®, Axelgaard Manufacturing CO, Ltd, Fallbrook, CA, USA) were placed on each side, approximately 3 cm to the right and left of the midline vertebral process, at C7 (Channel 1) and T4 (Channel 2; Figure 2) as described elsewhere¹⁴. The same instructions and electrode positions were provided to the placebo, although the equipment did not provide any stimulating current.

Flow-Mediated Dilatation

Vascular reactivity of the endothelium analysis according to Correti *et al*¹⁹ protocol, and was always performed by the same evaluator, with expertise in vascular ultrasonography analysis. Flow-mediated dilations (FMD%) were collected between 08 to 10 a.m., with patient at rest in a supine position in a room with controlled temperature (24°C). As shown in **Figure 2**, the high-resolution ultrasound device (HD 11XE, Philips Company, Amsterdam, Netherlands) was used with a linear transducer of 11.0 MHz to obtain a longitudinal image of the brachial artery, positioned 2-3 cm above the elbow. The center of the vessel was identified through the clearer picture between the anterior and posterior wall of the vessel.

The endothelium-dependent vasodilatation was assessed by post-occlusive reactive hyperemia. A cuff was positioned on the forearm and was inflated to 200 mmHg for 5 minutes. During the occlusion period (5 minutes) before electrical stimulation with TENS, the data were collected on the circumference of the brachial artery every 01 min. After this period, the cuff was released and during the disocclusion period (5 minutes), the images of the artery were performed and recorded continuously in 10 measures of FMD and Doppler in alternation. Later, during the electrical stimulation period (30 minutes), Doppler was measured each 03 minutes. Maximum dilatation from diameter was calculated in percentage change of the brachial artery diameter after TENS or placebo stimulus using vascular ultrasound software (QLab, Philips Company, Amsterdam, Netherlands). Thus, for each image captured by the ultrasound device, the internal diameter of the brachial artery was measured.

Heart Rate Variability

Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method to assess cardiovascular autonomic modulation. The signals from heart rate (HR) and R to R intervals were obtained through a heart rate monitor (WINDLINK®™ + strap and Polar ProTrainer 5™ software, Polar, Kempele, Finland) transmitted through a coded strap positioned near xiphoid process (WearLink®, Polar, Kempele, Finland) for approximately 50 minutes. For the linear analysis of the HRV, occlusion and disocclusion periods, before and after electrical stimulation (10 minutes), the Kubios HRV 2.2 analysis software (University of Eastern Finland, Kuopio, Finland) was used following the guidance of *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*²⁰.

DATA ANALYSIS

All statistical procedures were performed using the GraphPad Prism, version 6.0e for Mac OS (GraphPad software, Inc, La Jolla, CA). Normality of the data was evaluated using Shapiro Wilk test. Two-way analysis for variance with repeated measures (ANOVA Two-way) was used to assess group and time differences in

continuous variables, including a) Flow-mediated dilation (for 05 minutes after cuff release), b) heart rate variability (throughout entire protocol, every 10 minutes), c) blood flow (every 03 minutes for 30 minutes of 100hz TENS or placebo), d) blood pressure and heart rate (05 minutes before and after cuff occlusion/disocclusion, and every 10 minutes for 30 minutes of 100hz TENS or placebo) (BP A100, Microlife, Zurique, Switzerland) in each group (Healthy and Chagas) were performed by analysis of variance for repeated measures. When F values associated with ANOVA were statistically significant, a post hoc Tukey Kramer test was used. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Patient characteristics

Figure 1 shows the design of the study. Twenty-two subjects were screened for study (control, $n = 10$ and Chagas Heart Failure (C-HF), $n = 12$). 01 subject did not meet the inclusion criteria and 01 refused. In total, 20 subjects (control, $n = 10$ and C-HF, $n = 10$) were assessed for eligibility. **Table 1** describes the clinical characteristics. There were no significant between-group differences in gender distribution, age, and body mass index.

Heart rate variability

Tab. 2 shows the Heart Rate Variability variables (LF, nu; HF, nu; LF/HF) that represent sympathetic and parasympathetic modulations and did not alter after TENS application in both healthy and Chagas Heart Failure groups. No significant difference was observed in the patients' sympathetic modulation (LF, nu) ($p = 0.47$), parasympathetic modulation (HF, nu) ($p = 0.48$), and sympathovagal balance (LF/HF) ($p = 0.53$).

Flow-mediated dilation

Figures 3 demonstrated by FMD% measure a significant increase in the capacity of dilation in the endothelium-dependent form. After TENS application, during the cuff deflation, a brief high-flow state was induced through the brachial artery (reactive hyperemia) to accommodate the dilated resistance vessels. This change in brachial artery diameter after cuff release increased significantly in the control and the intervention group. In healthy men FMD% increased from $6.32 \pm 2.39\%$ (basal

dilation = 4.87 ± 0.41 mm, maximal dilation = 5.2 ± 0.42 mm, difference = 0.33 ± 0.12) to $10.74 \pm 2.52\%$ (basal dilation = 4.94 ± 0.33 mm, maximal dilation = 5.54 ± 0.46 mm, difference = 0.602 ± 0.17), and in Chagasic patients FMD% increased from $8.33 \pm 2.44\%$ (basal dilation = 4.5 ± 0.62 mm, maximal dilation = 4.9 ± 0.66 mm, difference = 0.382 ± 0.17) to $10.7 \pm 1.98\%$ (basal dilation = 4.51 ± 0.58 mm, maximal dilation = 5.06 ± 0.62 mm, difference = 0.553 ± 0.23).

DISCUSSION

The main finding of this study is that the application of TENS on the ganglion region for 30 minutes improved the endothelial function increasing the dilation of the brachial artery in both Chagas and healthy individuals.

A balance between endothelium-derived relaxing and contracting factors maintains vascular homeostasis²¹. When this balance is disrupted, it predisposes a development of cardiovascular complications²². The autonomic dysautonomia results possibly from damage of parasympathetic neurons during acute phase or is associated with the clinical evolution of the Chagas disease⁷. This imbalance seems to influence the endothelial function, reducing vasodilation and increasing peripheral vasoconstriction²³. But the literature has shown that the stimulation of the sympathetic nervous system is not only one way that causes this reaction²⁴. It might result from the release of norepinephrine²⁵ at sympathetic nerve endings interacting with α adrenergic receptors of endothelial cells or from stimulus to the release of endothelin²¹; such sympathetic vasoconstrictor response is attenuated by nitric oxide²¹.

Sverrisdóttir *et al*²⁶ and Lambert *et al*²⁷ have shown an intrinsic relationship between the endothelium and the sympathetic nervous system, with sympathetic activity inversely related to endothelial function in healthy and obese individuals, respectively. Trucollo *et al*²⁸ have confirmed the presence of both compensatory systems in chagasics. Despite the fact we did not identify changes in the parameters of the autonomic modulation, TENS has provided an increase in endothelium-dependent dilation in both healthy and Chagasic men.

Studies have hypothesized that electrical stimulation through electrodes placed on the surface of skin, at various intensities and frequencies, can decrease sympathetic outflow and produce a local release of relaxing endothelial factors^{11,13}. Franco *et al*²⁹

has shown the effect of low frequency increases and high frequency reduces the sensitivity of α 1-adrenergic receptors. Campos *et al*³⁰ showed that TENS application appears to promote a significant reduction in blood pressure and heart rate. The sympathetic-inhibitory effect induced by this type of electrical stimulation may depend not only on the current frequency, but also on the electrode application site. When applied to the cervical-thoracic region, Silva *et al*¹³ noted that TENS promoted a significant reduction in systolic blood pressure and heart rate which indicates vascular improvement. Tomasi *et al*¹⁵ noted that ganglionic TENS is potentially able to increase exercise tolerance and oxygen supply in healthy participants. An interferential current utilized by Santos *et al*¹⁴ in the cervico-thoracic region attenuated the increase in blood pressure and vasoconstriction during exercise and metaboreflex activation. Vieira *et al*¹⁶ noted that the application of TENS during exercise improved sympatho-vagal balance.

Although other studies^{31,32} have concluded that TENS promotes cardiovascular effects by autonomic system modulation, our study did not find a significant alteration in both sympathetic and parasympathetic modulations. The studies above differ in some parameter such as intensity, type of current and population where TENS was applied. However, we consider as a crucial difference the execution of physical exercises by the metabolorreflex activation, promoting a sympathetic system predominance. Our participants remained for almost 1 hour lying down, without performing any type of exercise, where possibly the vagal activity has become prevalent. The absence of significant alterations in autonomic modulations suggests that without some stimulus on sympathetic activation, the inhibitory action of TENS is neutralized.

To our knowledge, this is the first study to report the acute effects of TENS in the cervico-thoracic region (C7, T4) to analyze the association of endothelial function of the brachial artery and autonomic modulation. We assessed the endothelium-dependent vasodilatation by post-occlusive reactive hyperemia in healthy and Chagasics men and observed an increase in dilation of the brachial artery diameter by FMD% analysis even without the change in simpatovagal modulation. Therefore, this study provides novel findings regarding the positive effects of TENS on responses of endothelium-dependent vasodilation not through the direct inhibitory sympathetic action but through another way such as the neurohumoral system.

Limitations

Our findings are limited to a small male gender sample. Therefore, our results cannot be directly generalized for other populations. Furthermore, in this study we showed that 30 minutes of TENS applied to the stellate ganglion has a consistent effect on the endothelium-dependent dilation of brachial artery; however, it did not access blood samples to verify the levels of alteration of endothelium relaxation and contraction factors, such as nitric oxide, endothelin, and norepinephrine, among others, masked the way that vasodilation occurred, since in our study there were no significant changes of sympathetic and parasympathetic autonomic systems.

Clinical implications

More studies are needed to assess the effects of TENS in stellate ganglion on relaxation and contraction factors in blood and testing other levels of intensity and application time. Future investigations of both acute and chronic applications of TENS in patient populations with increased neurohumoral activity are necessary. TENS seems to be a tool to improve peripheral blood flow, providing more supply to tissues that create a possibility for cardiac patients to perform their exercises for a longer time during a rehabilitation program.

CONCLUSION

Despite no effect over HRV, TENS application over the ganglion region improved endothelial function measured on the brachial artery. This result ratifies the vascular effect of TENS applied over the stellate ganglion and demonstrates the preserved dilatation capacity of the Chagas Disease.

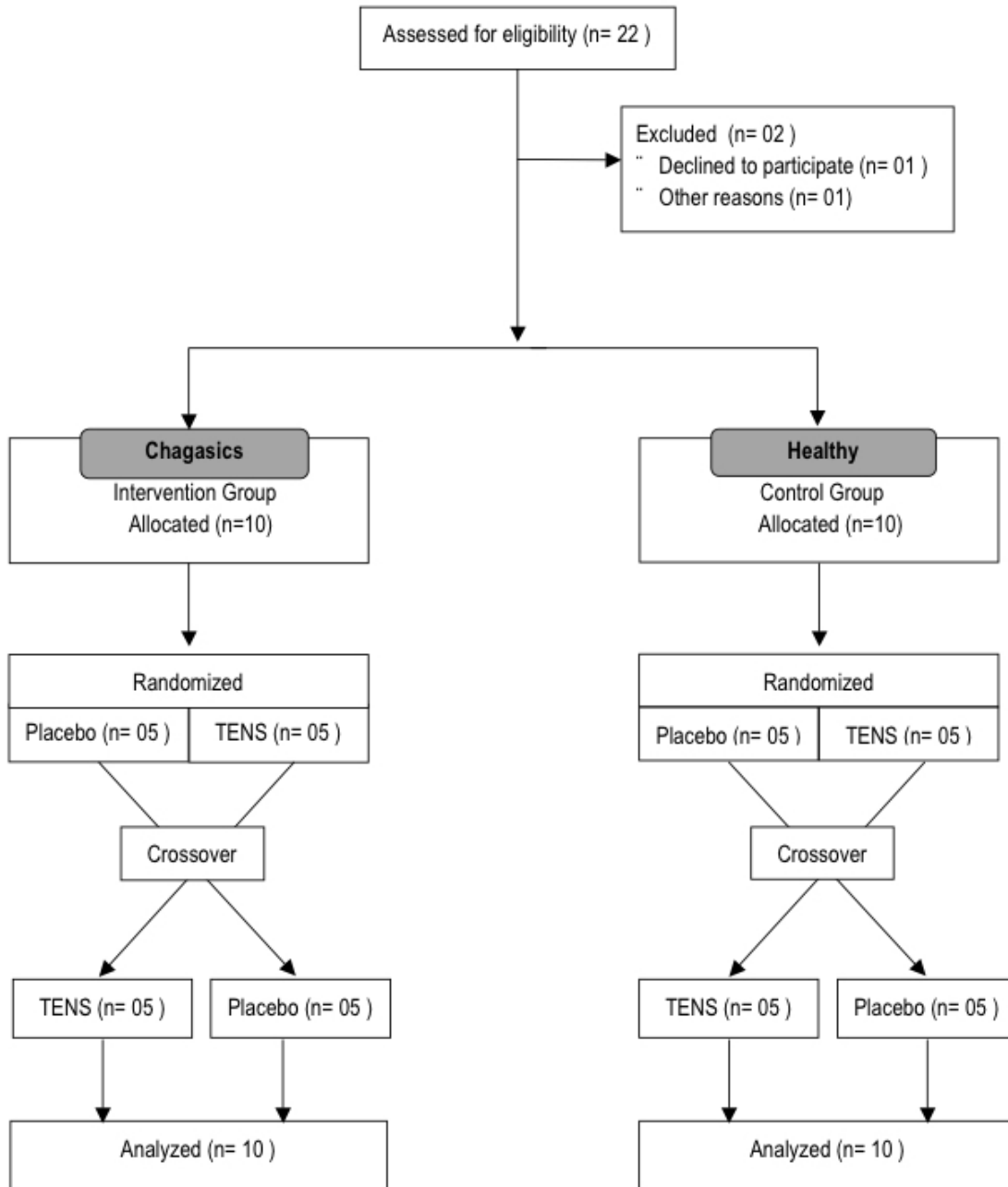


Figure 1. CONSORT Flow diagram of study

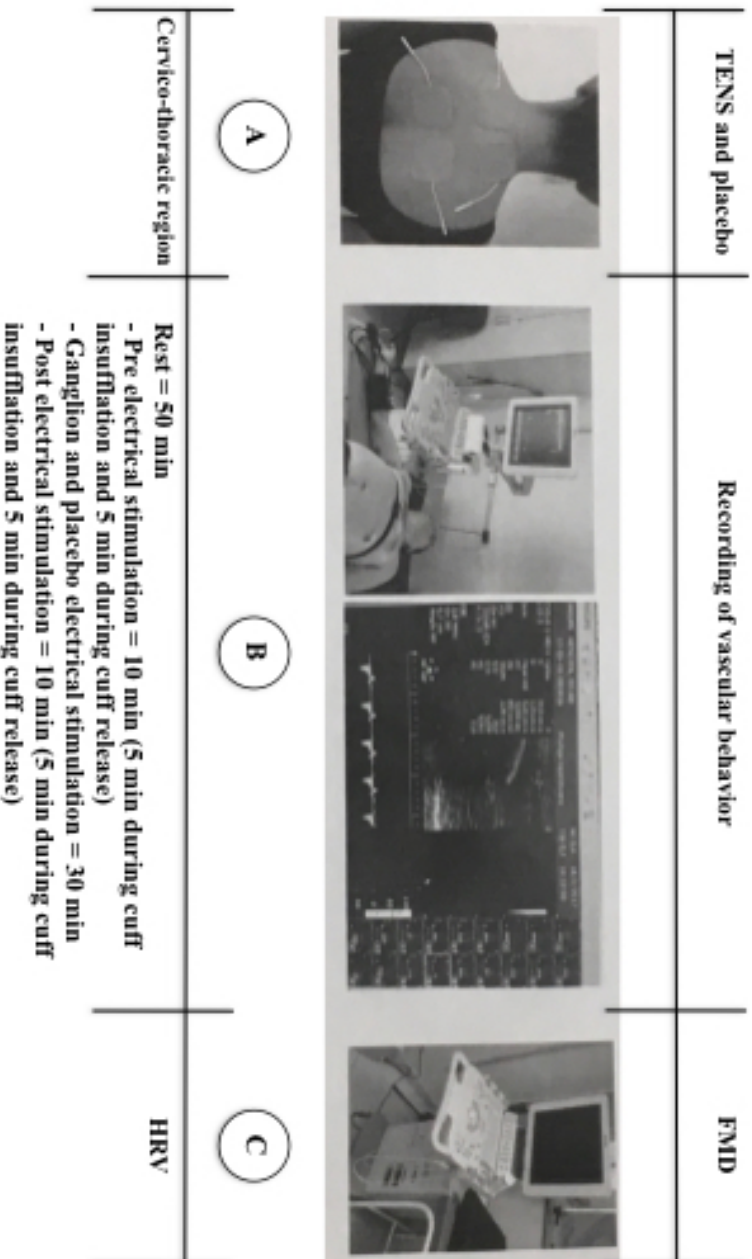


Figure 2. Study protocol. A) electrode placement for transcutaneous electrical neuromuscular stimulation, B) ultrasound imaging of the brachial artery on forearm position, C) HRV were recorded continuously and FMD by transducer above the antecubital fossa for 5 minutes of cuff release.

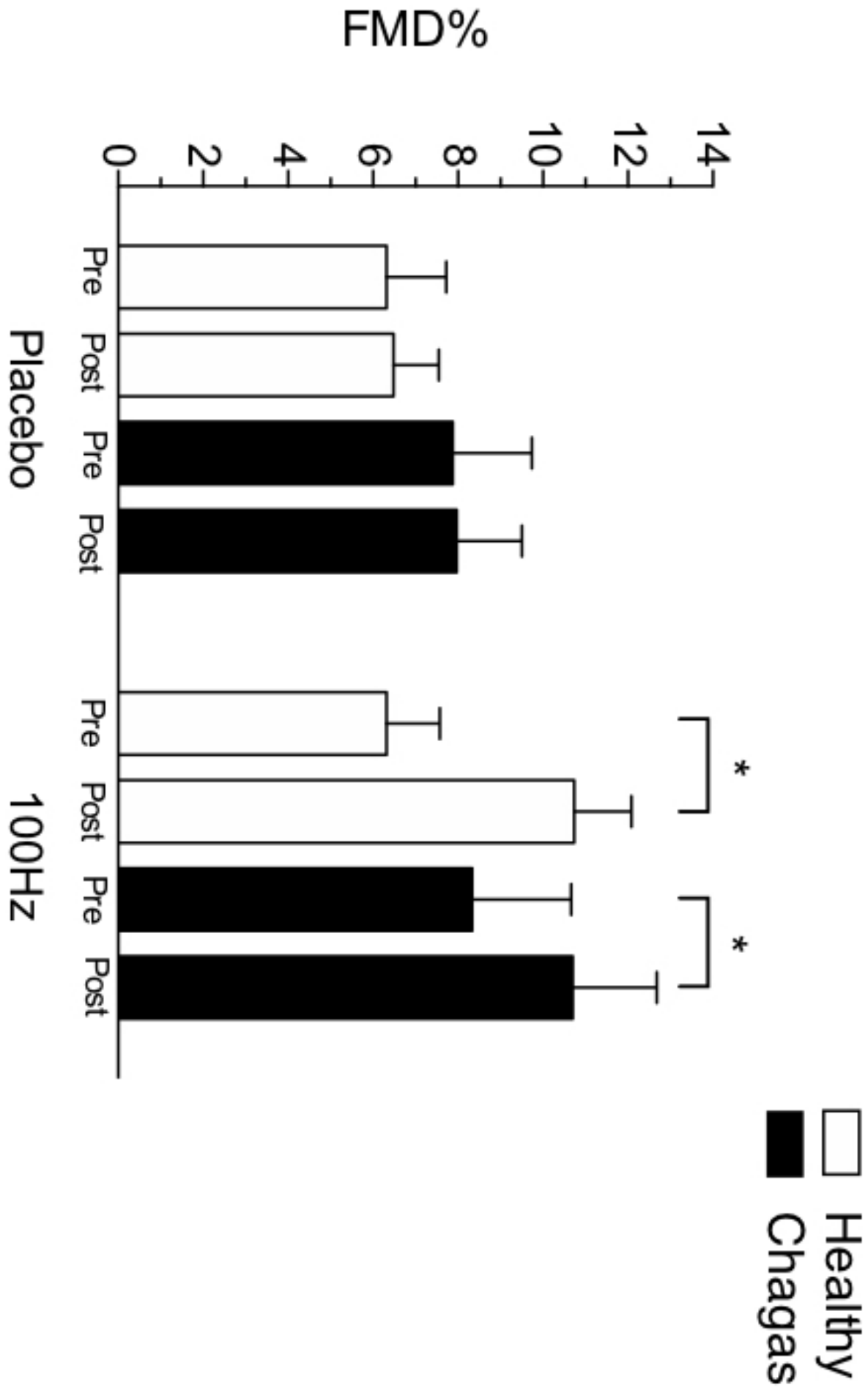


Table 1. Characterization of patients regarding anthropometric, hemodynamic and ventilatory variables.

	Healthy (n=10)	Chagasic (n=10)
Age, yr	47.80 ± 1.81	49.63 ± 7.84
Weight, kg	81.24 ± 11.48	72.38 ± 17.86
Hemodynamics	172.9 ± 10.2	170.13 ± 4.73
SBP, mmHg	127.5 ± 9.81	104.86 ± 13.09
DBP, mmHg	79.9 ± 5.22	68.5 ± 13.25
HR, bpm	86 ± 13.13	59.88 ± 11.39
CPET		
VO ₂ /Kg	25.44 ± 8.19	21.22 ± 4.39
VE	79.12 ± 17.52	62.35 ± 15.83
VO ₂ /HR	11.76 ± 3.6	13.81 ± 3.3
VE/VO ₂ slope	26.01 ± 3	28.34 ± 2.99
OUES	2313.6 ± 588.49	1603.57 ± 526.37
Functional Class (NYHA)		
FC II	-	5 (50%)
FCIII	-	5 (50%)
Risk Factors		
HTN	2 (20%)	5 (50%)
DM	-	1 (10%)
DLP	-	2 (20%)
Medicines		
ACEI	-	10 (100%)
Beta blocker	-	10 (100%)
Furosemide	-	7 (70%)
Statin	-	1 (10%)
Pacemaker	-	4 (40%)

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; CPET=cardiopulmonary exercise test; VO₂=oxygen uptake; VE=minute ventilation; HR=heart rate; VE/VO₂=ventilatory equivalent for oxygen; OUES=oxygen uptake efficiency slope; FC=functional class, NYHA=New York Heart Association; HTN=hypertension; DM=Diabetes Mellitus; DLP=dyslipidemia; ACE/ATI=angiotensin converting enzyme inhibitors.

Table 2. Assessment of autonomic control

Groups	Placebo		100Hz	
	Pre	Post	Pre	Post
LF, nu				
Healthy	65.38±13.21	81.82±7.77	65.38±13.21	77.91±10.84
Chagasic	43.94±19.44	40.88±15.39	43.94±19.44	40.65±16.67
HF, nu				
Healthy	34.57±13.18	18.13±7.74	34.57±13.18	22.03±10.82
Chagasic	54.94±17.25	58.39±14.18	54.94±17.25	58.98±16.68
LF/HF				
Healthy	1.89±1.45	4.51±1.37	1.89±1.45	3.53±1.31
Chagasics	0.8±0.12	0.7±0.19	0.8±0.12	0.69±0.19

LF n.u. and HF n.u.: power of the low- and high-frequency spectral components in normalized units, respectively; LF/HF: sympathovagal balance

AUTHOR DECLARATION

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us.

We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

We further confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved either experimental animals or human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.

We understand that the Corresponding Author is the sole contact for the Editorial process (including Editorial Manager and direct communications with the office). He is responsible for communicating with the other authors about progress, submissions of revisions and final approval of proofs. We confirm that we have provided a current, correct email address which is accessible by the Corresponding Author and which has been configured to accept email from ciprianeft@gmail.com, cipriano@unb.br

Signed by all authors as follows:

Claudio Hiroshi Nakata

Signature



Date 06/04/2018

Alexandra CGB Lima Sanchez

Signature



Date 06/03/2018

Filippe Vargas de Siqueira Campos

Signature



Date 06/03/2018

Sérgio Ricardo Thomaz Signature  Date 06/04/2018

Fellipe AmatuZZi Teixeira Signature  Date 06/03/2018

Gerson Cipriano Júnior Signature  Date 06/03/2018

Authors' copyright transfer

Manuscript Title: Acute effects of ganglion electrical stimulation on autonomic modulation and endothelial function in heart failure patients with Chagas disease: a controlled and randomized study

Corresponding author: Gerson Cipriano Jr

Name: Gerson Cipriano Jr

Email: cipriano@unb.br , ciprianeft@gmail.com

Address: Sciences and Technologies in Health Program, University of Brasilia, Brazil
QNN 14 Área Especial - Ceilândia Sul - CEP 72220-140 Brasília - DF - Brasil

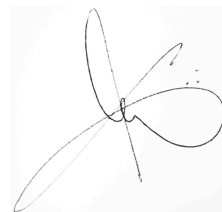
Phone number: +55 61 3107-8401 / +55 61 3107-8416

Copyright transfer

By their signature, all authors agree to assign to **Associação Brasileira de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia** the copyright of the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the article is accepted for publication.

Claudio Hiroshi Nakata

Signature



Date 06/04/2018

Alexandra CGB Lima Sanchez


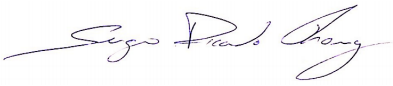


Signature



Date 06/03/2018

BJPT

Brazilian
Journal of
Physical Therapy

Filippe Vargas de Siqueira Campos	Signature		Date 06/03/2018
Sergio Ricardo Thomaz	Signature		Date 06/04/2018
Fellipe Amatuzzi Teixeira	Signature		Date 06/03/2018
Gerson Cipriano Júnior	Signature		Date 06/03/2018

SCOPE AND POLICIES

The Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT) publishes original research articles, reviews, and brief communications on topics related to the professional activity of physical therapy and rehabilitation, including clinical, basic or applied studies on the assessment, prevention, and treatment of movement disorders. Our Editorial Board is committed to disseminating quality scientific investigations from many areas of expertise.

The BJPT follows the principles of publication ethics included in the code of conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE).

All submissions will be screened for plagiarism using IThenticate software. Open Access Policy - The BJPT is published under the Open Access model, therefore its articles are free to read, download, copy, and disseminate, provided it is for educational purposes.

Authors will not be charged any fees for the editorial processing and publication of accepted articles.

The BJPT accepts the following types of study, which must be directly related to the journal's scope and expertise areas:

a) Experimental studies: studies that investigate the effect(s) of one or more interventions on outcomes directly related to the BJPT's scope and expertise areas.

The World Health Organization defines a clinical trial as "any research study that prospectively allocates human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effect(s) on health outcome(s)". Clinical trials include single-case experimental studies, case series, nonrandomized clinical trials, and randomized clinical trials. Randomized controlled trials (RCTs) must follow the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) recommendations, which are available at: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview/>.

The CONSORT checklist and Statement Flow Diagram, available at <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>, must be completed and submitted with the manuscript.

Clinical trials must provide registration that satisfies the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), e.g. <http://clinicaltrials.gov/> and/or <http://www.anzctr.org.au>. The complete list of all clinical trial registries can be found at: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>. We suggest that all authors regis-

ter clinical trials prospectively via the website www.clinicaltrials.gov

b) Observational studies: studies that investigate the relationship(s) between variables of interest related to the BJPT's scope and expertise areas without direct manipulation (e.g. intervention). Observational studies include cross-sectional studies, cohort studies, and case-control studies.

c) Qualitative studies: studies that focus on understanding needs, motivations, and human behavior. The object of a qualitative study is guided by in-depth analysis of a topic, including opinions, attitudes, motivations, and behavioral patterns without quantification. Qualitative studies include documentary and ethnographic analysis.

d) Systematic reviews: studies that analyze and/or synthesize the literature on a topic related to the scope and expertise areas of the BJPT. Systematic reviews that include meta-analysis will have priority over other systematic reviews. Those that have an insufficient number of articles or articles with low quality in the Methods section and do not include an assertive and valid conclusion about the topic will not be considered for peer-review analysis. The authors must follow the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist to format their systematic reviews. The checklist is available at <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx> and must be filled in and submitted with the manuscript. Potential authors are encouraged to read the paper Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, Costa LCM, Cabral CMN, Costa LOP. Tutorial for writing systematic reviews for the Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT). *Braz J Phys Ther.* 2014 Nov-Dec; 18(6):471-480. <http://dx.doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0077>.

e) Studies on the translation and cross-cultural adaptation of questionnaires or assessment tools: studies that aim to translate into and/or cross-culturally adapt foreign questionnaires to a language other than that of the original version of existing assessment instruments. The authors must use the checklist (Appendix) to format this type of paper and adhere to the other recommendations of the BJPT. The answers to the checklist must be submitted with the manuscript. At the time of submission, the authors must also include written permission from the authors of the original instrument that was translated and/or cross-culturally adapted.

f) Methodological studies: studies centered on the development and/or evaluation of clinimetric properties and characteristics of

assessment instruments. The authors are encouraged to use the Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) to format methodological papers, in addition to following BJPT instructions. Important: Studies that report electromyographic results must follow the Standards for Reporting EMG Data recommended by ISEK (International Society of Electrophysiology and Kinesiology), available at <http://www.isek.org/wp-content/uploads/2015/05/Standards-for-Reporting-EMG-Data.pdf>.

g) Clinical trial protocols: The BJPT welcomes the publication of clinical trial protocols. We only accept trial protocols that are substantially funded, have ethics approval, and have been prospectively registered. Authors should use the SPIRIT statement while formatting the manuscript (<http://www.spirit-statement.org>).

h) Short communications: The BJPT will publish one short communication per issue (up to six a year) in a format similar to that of the original articles, containing 1200 words and up to two figures, one table, and ten references. The following types of study will be considered as low priority for publication:

- narrative reviews;
- case studies.

Ethical and legal aspects

Submitting a manuscript to the BJPT implies that the paper has not been submitted simultaneously to another journal. The papers published in the BJPT are free access and distributed under the terms of Creative Commons Attribution, Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed>), which allows free non-commercial use, distribution, and reproduction into any means, as long as the original format is maintained. The reproduction of part of a manuscript, even partially, including translation to another language, requires prior authorization from the editor.

The authors must cite the corresponding credits. Ideas, data or phrases from other authors without the appropriate citations and with hints of plagiarism will be subject to penalties according to the COPE code of conduct.

If part of the material has been presented in a preliminary format (at a symposium, conference, etc.), the reference of the presentation must be cited as a footnote in the title page.

The use of patient initials, names or hospital registration numbers must be avoided. Patients must not be identified in photographs, except with their express written consent at-

tached to the original article at the time of submission.

Studies in humans must be in agreement with COPE ethical standards and must be approved by the institution's ethics committee.

Animal experiments must comply with international guidelines (such as those of the Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, published in Pain, 16:109110, 1983).

The BJPT reserves the right not to publish manuscripts that do not adhere to the legal and ethical rules for human and animal research.

Authorship criteria

The BJPT accepts submissions of manuscripts with up to six (6) authors. The BJPT's authorship policy follows ICMJE requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (www.icmje.org), which state that "authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published." Conditions 1, 2, and 3 should all be met simultaneously. Grant acquisition, data collection, and/or general supervision of a research group do not justify authorship and must be recognized in the acknowledgements.

In exceptional cases, the editors may consider a request for submission of a manuscript with more than six (6) authors. The criteria for analysis include the type of study, potential for citation, quality, and methodological complexity, among other things. In these exceptional cases, each author's contribution must be described at the end of the text, after the Acknowledgements and right before the References as recommended by the ICMJE and the Guidelines for Integrity of Scientific Activity widely publicized by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (<http://www.cnpq.br/web/guest/diretrizes>).

All authors are solely responsible for the content of the submitted manuscripts. All published material becomes property of the BJPT, which will retain the copyrights. Therefore, no material published in the BJPT may be reproduced without written permission from the editors. All authors of the submitted manuscript must sign a copyright transfer agreement form valid from the date of the acceptance of the manuscript.

MANUSCRIPT FORM AND PRESENTATION

Original manuscripts

The official language of the BJPT is English. The BJPT accepts the submission of manuscripts with up to 3,500 words (excluding title page, abstract, references, tables, figures, and legends). The information contained in appendices will be included in the total number of words allowed.

The manuscript must include a title and identification page, abstract, and keywords before the body of the manuscript. References, tables, figures, and appendices should be inserted at the end of the manuscript.

Title and identification page The title of the manuscript must not exceed 25 words and must include as much information about the study as possible. Ideally, the terms used in the title should not appear in the list of keywords. The identification page must also contain the following details:

Full title and short title of up to 45 characters to be used as a legend on the printed pages;

Authors: author's first and last name in capital letters without title followed by a superscript number (exponent) identifying the institutional affiliation (department, institution, city, state, country). For more than one author, separate using commas;

Corresponding author: name, full address, email, and telephone number of the corresponding author who is authorized to approve editorial revisions and provide additional information if needed.

Keywords: up to six indexing terms or keywords in Portuguese and English.

Abstract

The abstract must be concise, not exceeding 250 words in a single paragraph in English, and must be inserted immediately after the title page. Do not include references, footnotes or undefined abbreviations in the abstract. It must be written in a structured format.

Bullet points

On a separate page, the manuscript must identify three to five phrases that capture the essence of the topic under investigation and the main conclusions of the paper. Each bullet point must be written in a summarized fashion and provide the main contributions of the study to the current literature, as well

as the clinical implications (i.e., how the results can influence clinical practice or scientific research in the area of physical therapy and rehabilitation). These points must be presented in a text box in the beginning of the article, after the abstract. Each bullet point must have no more than 80 characters (with spaces).

Introduction

This part of the manuscript should describe and define the topic under investigation, explain the relationships with other studies in the same field, justify the need for the study, and specify the objective(s) of the study and hypotheses, if applicable.

Methods

This section consists in describing the methodological design of the study and presenting a clear and detailed report of the study participants and data collection procedures, transformation/reduction, and analysis in order to allow reproducibility of the study. For clinical trials, the participant selection and allocation process must be organized in a flowchart containing the number of participants in each phase as well as their main characteristics (see model of CONSORT flow diagram).

Whenever relevant to the type of study, the author should include the calculation that adequately justifies the sample size for investigation of the intervention effects. All of the information needed to estimate and justify the sample size used in the study must be clearly stated.

The authors must describe the dependent and independent variables; whether the parametric assumptions were met; specify the software used in the data analysis and the level of significance; and specify the statistical tests and their purpose.

Results

The results should be presented briefly and concisely. Pertinent results must be reported with the use of text and/or tables and/or figures. Data included in tables and figures must not be duplicated in the text. The results must be summarized into self-explanatory graphs or tables using measures of central tendency and variability (e.g. mean (SD) instead of mean \pm SD); must include measures of magnitude of effect (e.g. effect size) and/or indicators of the precision of the estimates (e.g. confidence intervals); must report the power of the non-significant statistical tests.

Discussion

The purpose of the discussion is to interpret the results and to relate them to existing and available knowledge, especially the knowledge already presented in the Introduction. Be cautious when emphasizing recent findings. The data presented in the Methods and/or in the Results sections should not be repeated. Study limitations, implications, and clinical application to the areas of physical therapy and rehabilitation sciences must be described.

References

The recommended number of references is 30, except for systematic reviews of the literature. Avoid references that are not available internationally, such as theses and dissertations, unpublished results and articles, and personal communication. References should be organized in numerical order of first appearance in the text, following the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals prepared by the ICMJE.

Journal titles should be written in abbreviated form, according to the List of Journals of Index Medicus. Citations should be included in the text as superscript (exponent) numbers without dates. The accuracy of the references appearing in the manuscript and their correct citation in the text are the responsibility of the author(s). Examples: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Tables, Figures, and Appendices

An overall total of five (5) tables and figures is allowed. Appendices must be included in the number of words allowed in the manuscript. In the case of previously published tables, figures, and appendices, the authors must provide a signed permission from the author or editor at the time of submission.

For articles submitted in Portuguese, the English version of the tables, figures, and appendices and their respective legends must be attached in the system as a supplementary document.

- **Tables:** these must include only indispensable data and must not be excessively long (maximum allowed: one A4 page with double spacing). They should be numbered consecutively using Arabic numerals and should be inserted at the end of the text. Small tables that can be described in the text are not recommended. Simple results are best presented in a phrase rather than a table.

- **Figures:** these must be cited and numbered consecutively using Arabic numerals in the order in which they appear in the text. The information in the figures must not repeat data described in tables or in the text. The title and legend(s) should explain the tables and figures without the need to refer to the text. All legends must be double-spaced, and all symbols and abbreviations must be defined. Use uppercase letters (A, B, C, etc.) to identify the individual parts of multiple figures.

Whenever possible, all symbols should be placed in the legends. However, symbols identifying curves in a graph can be included in the body of the figure, provided this does not hinder the analysis of the data. Figures in color will only be published in the online version. With regard to the final artwork, all figures must be in high resolution or in its original version. Low-quality figures will not be accepted and may result in delays in the process of review and publication.

- **Acknowledgements:** these must include statements of important contributions specifying their nature. The authors are responsible for obtaining the authorization of individuals/institutions named in the acknowledgements.

Authors are strongly encouraged to use EQUATOR network checklists that are specific for their research design (for example, CONSORT statement for clinical trials, PRISMA statement for systematic reviews or STROBE statement for observational studies). All statements from the EQUATOR network can be found on the following website: <http://www.equator-network.org>

ELECTRONIC SUBMISSION

Manuscripts must be submitted, in English, via the website <http://www.scielo.br/rbfi>.

It is the authors' responsibility to remove all information (except on the title and identification page) that may identify the article's source or authorship.

When submitting a manuscript for publication, the authors must include, in addition to the files described above, the following supplementary documents: Cover letter; 2) Conflict of interest statement; and 3) Copyright transfer statement signed by all authors.

THE REVIEW PROCESS

The submissions that meet the journal's standards and are in accordance with the BJPT editorial policies will be forwarded to the area editors, who will perform an initial assessment and recommend them or not to the chief editor for peer-review. The criteria used for the initial analysis of the area editor include: originality, pertinence, clinical relevance, and methodology. The manuscripts that do not have merit or do not conform to the editorial policies will be rejected in the pre-analysis phase, regardless of the adequacy of the text and methodological quality. Therefore, the manuscript may be rejected based solely on the recommendation of the area editor without the need for further review, in which case, the decision is not subject to appeal. The manuscripts selected for pre-analysis will be submitted to review by specialists, who will work independently. The reviewers will remain anonymous to the authors, and the authors will not be identified to the reviewers. The editors will coordinate the exchange between authors and reviewers and will make the final decision on which articles will be published based on the recommendations of the reviewers and area editors. If accepted for publication, the articles may be subject to minor changes that will not affect the author's style. If an article is rejected, the authors will receive a justification letter from the editor. After publication or at the end of the review process, all documentation regarding the review process will be destroyed.

AREAS OF EXPERTISE

1. Physiology, Kinesiology, and Biomechanics;
2. Kinesiotherapy/therapeutic resources;
3. Motor development, acquisition, control, and behavior;
4. Education, Ethics, Deontology, and Physical Therapy History;
5. Assessment, prevention, and treatment of cardiovascular and respiratory disorders;
6. Assessment, prevention, and treatment of aging disorders;
7. Assessment, prevention, and treatment of musculoskeletal disorders;
8. Assessment, prevention, and treatment of neurological disorders;
9. Assessment, prevention, and treatment of gynecological disorders;
10. Assessment and measurement in Physical Therapy;
11. Ergonomics/Occupational Health.