



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB

FACULDADE DE CEILÂNDIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM
SAÚDE**

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR EM PACIENTES
INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA REDUZ A
FRAQUEZA, ATROFIA MUSCULAR E A DISFUNÇÃO
NEUROFISIOLÓGICA**

PAULO EUGÊNIO SILVA

**BRASÍLIA
FEVEREIRO 2020**

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR EM PACIENTES
INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA REDUZ A
FRAQUEZA, ATROFIA MUSCULAR E A DISFUNÇÃO
NEUROFISIOLÓGICA**

PAULO EUGÊNIO SILVA

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

Orientador: Prof. Dr. João Luiz Quagliotti Durigan

BRASÍLIA
FEVEREIRO 2020

MEMBROS DA COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. João Luiz Quagliotti Durigan
(Presidente)
(Universidade de Brasília - UnB)

Prof. Dr. Sérgio Ricardo Menezes Mateus
(Universidade de Brasília - UnB)

Prof. Dr. Leonardo Petrus da Silva Paz
(Universidade de Brasília - UnB)

Prof. Dr. Michel Silva Reis
(Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ)

Prof. Dr. João Paulo Chierregato Matheus
(Suplente)
(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA
FEVEREIRO 2020

“Se você quiser descobrir os segredos do universo, pense em termos de energia, frequência e vibração”.

Nikola Tesla

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais, aos meus filhos, a minha esposa e a todos aqueles que contribuíram com o meu processo de evolução.

AGRADECIMENTOS

Meus profundos agradecimentos a todos aqueles que de alguma maneira ajudaram e ou dificultaram essa minha caminhada. Hoje eu compreendo que tudo faz parte do processo de aprendizado, não apenas acadêmico, mas também pessoal. Agradeço a Deus por me manter sempre motivado e forte para vencer todas as batalhas. Agradeço aos meus pais por todo o suporte e amor. Toda a minha gratidão aos meus filhos e a minha esposa por compreenderem a minha ausência nestes últimos anos.

Agradeço a minha equipe de mestrandos, Amaro Eduardo Araújo, Karina Livino de Carvalho e Joana Castro, sem os quais a realização deste trabalho seria muito mais difícil. Agradeço a toda equipe multiprofissional do Hospital de Base do Distrito Federal por todo o suporte. Agradeço a equipe do laboratório de engenharia robótica da UnB, coordenada pelo Prof. Dr. Antonio Lanari Bo; a equipe do laboratório de engenharia elétrica da UFMG, coordenada pelo Prof. Dr. Henrique Resende Martins; e a equipe do laboratório de engenharia biomédica da UnB no campus do Gama, coordenada pelo Prof. Dr. Marcelino Monteiro Andrade. A ajuda destes engenheiros foi fundamental no desenvolvimento das patentes e para a aferição dos equipamentos para os experimentos. Agradeço a todos os servidores da esfera administrativa, docentes e membros do colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB pela sabedoria e lucidez dos seus atos. Meu profundo agradecimento a Prof^ª. Dr^ª. Izelda Costa, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UnB, por todo o amparo no momento mais difícil do meu doutorado. Agradeço ao Prof. Dr. Emerson Fachin Martins e ao Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior por todos os ensinamentos e suporte. Agradeço aos membros da comissão examinadora por toda dedicação e conhecimento.

Agradeço também a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (n^o 193.000.862/2014), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (n^o: 88881.068106/2014-01, 447529/2014-5 e 310359/2014-7) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Código Financeiro 001), por financiarem o presente estudo. Agradeço a todos do grupo de pesquisa GPlast, especificamente a coordenadora, Prof^ª. Dr^ª. Rita Marqueti por todo o empenho na publicação do artigo principal do meu doutorado. Por fim, meu agradecimento especial ao meu orientador, o Prof. Dr. João Durigan, o qual me abriu muitas portas em Brasília. O Prof. João Durigan me ensinou muito mais do que ciência, concluo este doutorado como um ser humano muito melhor.

SUMÁRIO

RELAÇÃO DE TABELAS.....	IX
RELAÇÃO DE FIGURAS.....	X
RELAÇÃO DE ABREVIATURAS.....	XI
RESUMO.....	XII
ABSTRACT.....	XIII
APRESENTAÇÃO.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico.....	17
1.2 Diagnóstico da polineuromiopia da doença crítica.....	21
1.3 Tratamento da fraqueza adquirida na UTI.....	23
1.4 Ferramentas de avaliação dos efeitos da EENM.....	28
1.5 Hipótese.....	31
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivo Geral.....	32
2.2. Objetivos Específicos.....	32
3. MÉTODOS.....	33
3.1 Desenho do estudo.....	33
3.2 Aleatorização e ocultação de alocação.....	33
3.3 Cegamento.....	33

3.4 Pacientes.....	34
3.5 Fluxo do estudo.....	34
3.6 Protocolo de EENM.....	34
3.7 Desfechos.....	35
3.8 Arquitetura muscular.....	35
3.9 Disfunção eletrofisiológica neuromuscular.....	36
3.10 Pico de força evocada.....	37
3.11 Análise de amostras de plasma.....	37
3.12 Desfechos clínicos.....	38
3.13 Análise estatística.....	38
4. RESULTADOS.....	40
4.1 Intervenção com estimulação elétrica neuromuscular	42
4.2 Complicações.....	42
4.3 Resultados primários.....	42
4.4 Resultados secundários.....	48
5. DISCUSSÃO.....	51
5.1 Arquitetura muscular.....	51
5.2 Disfunção eletrofisiológica neuromuscular.....	52
5.3 Pico de força evocada.....	54
5.4 Análise das amostras de plasma e desfechos clínicos.....	55

5.5 Limitações do estudo.....	57
6. CONCLUSÃO.....	58
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
8. ANEXOS.....	72
8.1 Anexo I – Patente de um novo eletroestimulador.....	72
8.2 Anexo II – Prêmio do SIFR 2018.....	78
8.3 Anexo III – Patente da plataforma de força.....	79
8.4 Anexo IV – Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	85
8.5 Anexo V – Normas para publicação na revista – <i>Journal of Intensive Care</i>	87
8.6 Anexo VI – Manuscrito publicado a partir da tese.....	92

RELAÇÃO DE TABELAS

TABELA 1. <i>Abbreviated Injury Scale</i>	19
TABELA 2. Cálculo do <i>injury severity score</i> a partir de regiões do corpo.....	19
TABELA 3. Desfechos primários dos principais ensaios clínicos sobre EENM na UTI.....	24
TABELA 4. Características da EENM nos principais ensaios clínicos na UTI.....	26
TABELA 5. Escala de avaliação da qualidade das contrações musculares evocadas por estimulação elétrica neuromuscular.....	28
TABELA 6. Escala de força da <i>medical research council</i>	30
TABELA 7. Características clínicas dos pacientes.....	41
TABELA 8. Efeito do tempo de repouso e da EENM durante 14 dias sobre marcadores bioquímicos em pacientes críticos.....	49
TABELA 9. Desfechos Clínicos.....	50

RELAÇÃO DE FIGURAS

FIGURA 1 Diagrama de fluxo do consert.....	40
FIGURA 2. Efeito do tempo de repouso e da EENM na arquitetura muscular.....	44
FIGURA 3. Efeito do tempo de repouso e da EENM na eletrofisiologia neuromuscular.....	46
FIGURA 4. Efeito do tempo de repouso e da EENM no pico de força evocada.....	47

RELAÇÃO DE ABREVIATURAS

AIS: *abbreviated injure scale*

ANOVA: análise de variância

CCI: coeficiente de correlação intraclassa

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

DEN: disfunção eletrofisiológica neuromuscular

ECN: O estudo de condução nervosa

EENM: estimulação elétrica neuromuscular

ELISA: ensaios de imunoabsorção enzimática

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

FA-UTI: fraqueza adquirida na UTI

MMP: metaloproteinases da matriz

MRC: *medical research council*

ISS: *injury severity score*

RF: reto femoral

TA: tibial anterior

TCE: traumatismo cranioencefálico

TEDE: teste de eletrodiagnóstico de estímulo

UTI: unidade de terapia intensiva

VM: ventilação mecânica

η^2 : eta quadrado parcial

RESUMO

Contextualização: pacientes criticamente enfermos com traumatismo cranioencefálico (TCE) sofrem extensos danos musculares durante sua permanência na unidade de terapia intensiva (UTI). A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) tem sido considerada um tratamento promissor para reduzir os impactos funcionais e clínicos do processo de internação na UTI. No entanto, o tempo necessário para a EENM produzir efeitos sobre os músculos ainda não está claro. **Objetivo:** comparar os efeitos da EENM adicionada aos cuidados convencionais e aplicada por 14 dias na arquitetura muscular, na incidência de disfunção eletrofisiológica neuromuscular (DEN) e na força muscular. Secundariamente, avaliar estes efeitos sobre os níveis plasmáticos de citocinas e de metaloproteinasas da matriz, bem como, sobre os desfechos clínicos. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com TCE gravemente enfermos. O grupo controle recebeu apenas fisioterapia convencional, enquanto o grupo EENM foi submetido adicionalmente a um protocolo de EENM aplicado diariamente nos músculos dos membros inferiores. Os participantes foram avaliados na linha de base e nos dias 3, 7 e 14. Os desfechos primários foram avaliados por meio da ultrassonografia muscular, eletrofisiologia neuromuscular e por dinamometria evocada. Os desfechos secundários foram avaliados por meio da expressão de citocinas e metaloproteinasas, bem como pelos desfechos clínicos (e.g.: tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI, mortalidade etc.). **Resultados:** Sessenta participantes foram randomizados e vinte completaram o estudo em cada grupo. Após 14 dias, o grupo controle apresentou uma redução significativa na espessura muscular dos músculos tibial anterior e reto femoral, com média de -0,33 mm (-14%) e -0,49 mm (-21%), $p < 0,0001$, respectivamente, enquanto a espessura muscular foi preservada no grupo EENM. O grupo controle apresentou maior incidência de DEN: 47% vs. 0% no grupo EENM, $p < 0,0001$, razão de risco de 16; e o grupo EENM demonstrou um aumento no pico da força evocada (2,34 Kg / f, $p < 0,0001$), em contraste com o grupo controle (-1,55 Kg / f, $p < 0,0001$). O tempo necessário para o protocolo de EENM prevenir alterações na arquitetura muscular e tratar a fraqueza foi de pelo menos sete dias, e de catorze dias para tratar a DEN. Os desfechos secundários exibiram resultados estatisticamente significativos. **Conclusões:** A adição de EENM aos cuidados convencionais de fisioterapia é mais eficaz para reduzir a atrofia muscular, a incidência de DEN e a fraqueza muscular em pacientes com TCE gravemente enfermos. Foram necessários pelo menos sete dias de EENM para se obter os primeiros resultados significativos.

Registro do ensaio: O ensaio foi registrado em ensaiosclinicos.gov.br sob o protocolo [RBR-8kdrbz](https://ensaiosclinicos.gov.br/registro/registro/RBR-8kdrbz) em 17 de janeiro de 2016.

Palavras-chave: cuidados críticos, estimulação elétrica, atrofia muscular, debilidade muscular, doenças neuromusculares, lesões encefálicas traumáticas.

ABSTRACT

Background: Critically ill traumatic brain injury (TBI) patients experience extensive muscle damage during their stay in the intensive care unit. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) has been considered a promising treatment to reduce the functional and clinical impacts of this. However, the time needed for NMES to produce effects over the muscles is still unclear. **Objective:** To assess the addition of NMES to conventional physiotherapy at the time needed and effects on muscle architecture, neuromuscular electrophysiological disorder (NED), and muscle strength. Secondly, to evaluate the effects on plasma systemic inflammation, catabolic responses, and clinical outcomes. **Methods:** We performed a randomized clinical trial in critically ill TBI patients. The control group received only conventional physiotherapy, while the NMES group additionally underwent daily NMES for fourteen days in the lower limb muscles. Participants were assessed at baseline and on days 3, 7, and 14 of their stay in the intensive care unit. The primary outcomes were assessed with muscle ultrasound, neuromuscular electrophysiology, and evoked peak force, and the secondary outcomes with plasma cytokines, matrix metalloproteinases, and clinical outcomes. **Results:** Sixty participants were randomized, and twenty completed the trial from each group. After 14 days, the control group presented a significant reduction in muscle thickness of tibialis anterior and rectus femoris, mean of -0.33 mm (-14%) and -0.49 mm (-21%), $p < 0.0001$, respectively, while muscle thickness was preserved in the NMES group. The control group presented a higher incidence of NED: 47% vs. 0% in the NMES group, $p < 0.0001$, risk ratio of 16; and the NMES group demonstrated an increase in the evoked peak force (2.34 Kg/f, $p < 0.0001$), in contrast to the control group (-1.55 Kg/f, $p < 0.0001$). The time needed for the NMES protocol to prevent muscle architecture disorders and treat weakness was at least seven days, and fourteen days to treat NED. The secondary outcomes exhibited less-precise results, with confidence intervals that spanned worthwhile or trivial effects. **Conclusions:** The addition of NMES to conventional physiotherapy applied daily for fourteen consecutive days is more efficient to reduced muscle atrophy, the incidence of NED, and muscle weakness in critically ill TBI patients. At least seven days of NMES were required to elicit the first significant results.

Trial registration: The trial was registered at ensaiosclinicos.gov.br under protocol [RBR-8kdrbz](https://ensaiosclinicos.gov.br/registro/registro/RBR-8kdrbz) on 17th January 2016.

Keywords: Critical care, Electrical stimulation therapy, Muscular atrophy, Muscle weakness, Neuromuscular diseases, Traumatic brain injury.

APRESENTAÇÃO

A evolução dos cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI) levou ao aumento no número de sobreviventes. Assim, inúmeras sequelas funcionais, antes não identificadas, começaram a se tornar mais evidentes (1). A partir dos anos 2000, iniciou-se uma corrida mundial para tratar as sequelas funcionais dos sobreviventes à internação na UTI (2–4). A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) foi introduzida neste cenário com muito entusiasmo. O primeiro estudo foi publicado no final da década de 1980 (5). Só em 2003 foi publicado o primeiro estudo em pacientes críticos e crônicos o qual mostrou os efeitos positivos da EENM para melhorar desfechos funcionais na UTI (6). Apenas em 2009 foi publicado o primeiro ensaio clínico em pacientes críticos e agudos, o qual demonstrou a eficácia da EENM para reduzir a perda de massa muscular nesta amostra (7). Desde então, dezenas de estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas começaram a ser publicados sobre o tema. Estas publicações trouxeram resultados contrastantes e diversos questionamentos até então sem respostas (8–12).

Com base em estudos experimentais, pacientes ambulatoriais, bem como, com base em nossa experiência na UTI, geramos algumas hipóteses e percebemos que para testá-las precisaríamos romper algumas fronteiras. Nós acreditávamos que para se alcançar os resultados satisfatórios da EENM, precisaríamos aplicar protocolos de tratamento com doses mais eficazes. Com base no conhecimento disponível, acreditávamos que seria necessário aplicar um número específico de estímulos no máximo de músculos afetados pelas sequelas da doença crítica. Estes estímulos para serem eficazes precisariam evocar contrações vigorosas ao longo de todo o tratamento. A geração de estímulos é diretamente proporcional à excitabilidade neuromuscular a qual apresenta-se significativamente reduzida em pacientes críticos. Os pacientes com redução da excitabilidade neuromuscular exigiam características de corrente além da capacidade dos dispositivos disponíveis até então no mercado (13). Assim, os eletroestimuladores além de não conseguirem entregar tratamentos eficazes, emitem radiação eletromagnética interferindo em equipamentos eletroeletrônicos vitais na UTI. Por isso, percebemos que não seria possível e viável, na prática clínica, realizar a EENM na UTI com os equipamentos existentes. Outros autores, ainda que de forma incipiente, também começavam a apontar estas limitações (10,14). Assim, decidimos desenvolver o nosso próprio equipamento, o qual teria todos os pré-requisitos necessários para produzir os melhores resultados. O trabalho

foi árduo e levou mais tempo do que acreditávamos. Desta forma, não foi possível testá-lo no ensaio clínico que será apresentado como produto principal desta tese. Por isso, o ensaio clínico apresentado nessa Tese foi realizado com dois exemplares de um equipamento nacional, calibrados pela equipe do laboratório de engenharia robótica da Universidade de Brasília e pela equipe do laboratório de engenharia elétrica da Universidade Federal de Minas Gerais. Foram realizados testes de estabilidade da corrente além de aferir o campo eletromagnético emitido pelos equipamentos no intuito de garantir que os eletroestimuladores não iriam gerar interferência nos equipamentos como ventiladores mecânicos e dispositivos de hemodiálise dentro da UTI.

Interessantemente, o desenvolvimento de um novo equipamento trouxe muitos resultados e inovações científicas. A partir desse, registramos um pedido de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob o número BR 10 2017 026510 2 (Anexo I), e ganhamos o prêmio de inovação tecnológica em uns dos eventos internacionais mais importantes para a fisioterapia em terapia intensiva (SIFR XIX 2018) (Anexo II). Além do desenvolvimento de um dispositivo para realizar tratamento eficaz, percebemos que seriam necessários métodos precisos e confiáveis para medir os resultados terapêuticos. Buscamos e conseguimos diversos fomentos de pesquisa e estes possibilitaram as compras do equipamento de ultrassonografia diagnóstica e todo o material de consumo para o desenvolvimento das patentes e execução do projeto. Neste processo, buscando as melhores ferramentas para medir resultados, nos deparamos com uma limitação na avaliação da força muscular de pacientes sedados e ou não colaborativos. Partimos para o laboratório de engenharia biomédica da Universidade de Brasília, no campus do Gama, e iniciamos o desenvolvimento de uma plataforma de força. Esta plataforma precisava ser portátil, capaz de ser acoplada no leito da UTI e de avaliar a força evocada de pacientes sedados. Nós conseguimos finalizar o desenvolvimento desta plataforma a tempo e foi possível utilizá-la no nosso ensaio clínico. Essa ferramenta proporcionou resultados inéditos sendo possível mensurar a força dos pacientes desde o primeiro dia de entrada no estudo até o fim do seguimento. Com o desenvolvimento dessa plataforma de força, registramos um pedido de patente no INPI sob o número BR 10 2017 022031 1 (Anexo III).

É importante destacar ainda que, o desenvolvimento desse projeto de pesquisa foi apoiado pela CAPES (Programa Pesquisador Visitante Especial). Esse apoio financeiro possibilitou a vinda do Prof. Dr. Nicola Babault da Université de Bourgogne-Franche-Comté,

Dijon, França. A chegada do Prof. Babault foi fundamental para aumentar a robustez dos nossos métodos e para o treinamento de vários mestrados e doutorandos do grupo de pesquisa plasticidade musculotendínea (GPlast) da Universidade de Brasília (<http://www.fce.unb.br/gplast>) envolvidos nesta linha de pesquisa. Iniciamos um processo de colaboração internacional (Brasil-França) o que possibilitou dois discentes realizarem o doutorado sanduiche em Dijon, França. Esta parceria é mantida até o presente momento o que é muito profícua para a Universidade de Brasília. Nesse período, ainda publicamos alguns artigos científicos (15–18) com a parceria do Prof. Nicolas e outros colaboradores nacionais de Universidades como a UFRGS e UFMG. Esse fato demonstrou a consolidação das nossas ações de pesquisa e desenvolvimento tecnológico no âmbito nacional e internacional.

Essa foi uma breve contextualização das atividades desenvolvidas durante o meu doutoramento no PPGCTS, as quais necessitaram de grande dedicação até a publicação do presente ensaio clínico.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma causa frequente de morbimortalidade e representa uma sobrecarga econômica significativa em todo o mundo (19,20). No Brasil, o TCE representa a terceira causa de morte configurando-se como inquestionável desafio aos gestores de políticas públicas, principalmente porque o TCE atinge preponderantemente a camada jovem e produtiva da sociedade (21). De acordo com o DATASUS (www.datasus.gov.br), em 2011, foram realizadas 547.468 internações devido ao TCE resultando em 12.800 óbitos, assim uma taxa de mortalidade de 2,34% ao ano. Em geral, os homens são cerca de duas vezes mais propensos que as mulheres a sofrerem TCE (21,22). Este padrão é explicado principalmente como resultado da violência interpessoal e colisões de veículos automotivos durante a adolescência e início da vida adulta (23).

As principais causas do TCE são os acidentes automobilísticos, as quedas e as causas violentas. Os acidentes automobilísticos correspondem a (50%) dos casos. Neste grupo, a principal faixa etária é de adolescentes e adultos jovens. Dos 15 aos 24 anos, os acidentes de trânsito são responsáveis por mais mortes que todas as outras causas juntas. As quedas são responsáveis por 30% dos casos com um grande número de idosos. As causas violentas de TCE correspondem a 20% dos casos. Normalmente, estão associadas aos ferimentos por projétil de arma de fogo e as armas brancas. Outras causas que também contribuem para o TCE são os acidentes ocorridos durante os esportes e o lazer (21). No Brasil, foi estimado em 2017 que mais de um milhão de pessoas viviam com sequelas neurológicas decorrentes de TCE (24).

O TCE é definido como qualquer golpe na região do crânio decorrente de um trauma externo, que tenha como resultante qualquer alteração cerebral momentânea ou permanente, de caráter cognitivo ou funcional (25). Quando um paciente precisa de cuidados neurocríticos após um TCE, vários fatores devem ser levados em consideração, como a presença lesões cerebrais primárias e secundárias (26). A lesão cerebral primária é definida pela mecânica direta de forças que ocorrem no momento do impacto traumático para o tecido cerebral. Esses ferimentos desencadeiam lesões secundárias ao tecido cerebral em um segundo momento. A lesão cerebral secundária é causada pela disautonomia dos vasos sanguíneos cerebrais o que leva a alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica. Isso pode levar ao desenvolvimento de edema

cerebral, aumento da pressão intracraniana e, finalmente, redução na pressão de perfusão cerebral (26). No entanto, esses processos de lesão cerebral incorporam muitos fatores clínicos: distúrbios da homeostase iônica, disfunção mitocondrial, apoptose neuronal, degradação lipídica e início de respostas inflamatórias e imunológicas (26). Os mecanismos centrais de desregulação após o TCE podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da disfunção extra cerebral de órgãos, promovendo inflamação sistêmica e piora dos desfechos clínicos. Complicações como pneumonia, sepse e falência de múltiplos órgãos são as principais causas de morbimortalidade tardia em muitos tipos de TCE (26).

A gravidade do TCE vem sendo avaliada por um instrumento de base anatômica denominado de *Abbreviated Injury Scale* (AIS) (27), (Tabela 1). Nesta escala é dada uma pontuação que varia de 0 a 6 em áreas anatômicas pré-determinadas (i.e.: cabeça, face, pescoço, coluna vertebral, tórax, abdome e membros superiores e membros inferiores), sendo 0 nenhuma lesão e 6 o grau máximo de lesão. A partir da classificação AIS de cada região, pode-se determinar a gravidade global resultante de múltiplas lesões, calculando-se o *Injury Severity Score* (ISS) (28), (Tabela 2). O ISS é obtido por meio da soma dos quadrados dos escores AIS mais elevados de três regiões corpóreas diferentes (28). O ISS varia de 1 a 75 e o incremento da pontuação indica maior gravidade do trauma. De acordo com o ISS, os pacientes podem ser subdivididos em 3 grupos: 1 a 15, trauma leve; 16 a 24, trauma moderado; > 25, trauma grave. Valores > 16 vem sendo adotados como ponto de corte para aumento significativo da mortalidade (29).

Tabela 1: *Abbreviated Injury Scale*

Categoria de Severidade	Descrição
0	Nenhuma lesão
1	leve
2	Moderada
3	Severa (sem risco de morte)
4	Severa (risco de morte, mas sobrevivência provável)
5	Crítica (sobrevivência incerta)
6	Fatal (morte em 24h)

Fonte: adaptada e traduzida a partir da referência (30).

Notas: a classificação da gravidade por meio da *abbreviated injury scale* é realizada com base no manual de classificação da *Association for the Advancement of Automotive Medicine* (<https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais/>).

Tabela 2: Cálculo do *injury severity score* a partir de regiões do corpo

Abbreviated Injury Scale	Região do Corpo
5	Cabeça
2	Face
0	Pescoço
3	Tórax
0	Abdome
0	Coluna vertebral
1	Extremidades superiores
1	Extremidades inferiores

Fonte: adaptada e traduzida a partir de Copes e col. (28).

Notas: esta tabela apresenta um exemplo representativo de paciente que avaliamos em nosso ensaio clínico. O *Injury severity score* é obtido por meio da soma dos quadrados dos escores da *abbreviated injury scale* mais elevados de três regiões corpóreas diferentes. Assim, neste caso, o *injury severity score* seria: $5^2 + 2^2 + 3^2 = 38$. Esse valor caracteriza um trauma grave com alto risco de morte.

Devido as complicações secundárias ao TCE, pacientes gravemente enfermos e ventilados mecanicamente, apresentam um alto risco de desenvolver alterações funcionais importantes e geralmente precisam de suporte substancial após a alta da unidade de terapia intensiva (UTI) (26). Esses pacientes demonstram extensa perda de massa muscular, que ocorre rapidamente no início da internação na UTI (31). Em um estudo prospectivo observacional em pacientes com TCE grave, nós demonstramos uma perda significativa de massa muscular nos primeiros 14 dias de internação na UTI (31). A perda de massa muscular média nos músculos bíceps braquial, tibial anterior (TA) e reto femoral (RF) foi de aproximadamente 18%.

Além disso, por conta da inflamação sistêmica e da sepse, os pacientes podem desenvolver polineuropatia da doença crítica, uma doença que causa grandes limitações funcionais (32). Esta polineuropatia altera a condução nervosa e a excitabilidade muscular induzindo a disfunção eletrofisiológica neuromuscular (DEN), perda de massa muscular e fraqueza muscular generalizada (32). Pacientes criticamente enfermos apresentam alta incidência de DEN (33). A presença desta disfunção está associada a piores desfechos clínicos e funcionais (1). O estudo de condução nervosa (ECN) por meio da eletroneuromiografia é considerado o principal exame para a análise eletrofisiológica das estruturas neuromusculares.

Estudos prospectivos com pacientes admitidos por várias razões, especialmente sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e falência de múltiplos órgãos, demonstraram que 25 a 40% apresentavam evidências clínicas de DEN (33–39). A medida do potencial de ação muscular composto vem sendo utilizada para determinar essa doença. Apesar de não ser uma rotina nas UTIs, os protocolos para a realização destes testes, bem como a mensuração das alterações eletrofisiológicas em doentes críticos, estão bem estabelecidos na literatura, (33,40).

Em pacientes com polineuropatia da doença crítica com predominância de alterações musculares, os achados mais comuns no ECN são a redução na amplitude e o aumento na duração do potencial de ação muscular composto. Nos pacientes com predominância de alterações axonais, os achados eletrofisiológicos mais comuns são a redução nas amplitudes do potencial de ação muscular composto, sem alteração na velocidade de condução (40). Normalmente os parâmetros eletrofisiológicos são mensurados no membro inferior. Predominantemente, o potencial de ação muscular composto vem sendo testado no nervo fibular longo o qual é o mais acometido (33,41,42).

As anormalidades no ECN podem ser encontradas precocemente, a partir de 72 horas de admissão na UTI. (35,40). No estudo CRIMYNE (33), 92 pacientes admitidos na UTI por

diversas etiologias foram submetidos ao ECN nas primeiras 24 horas de internação. Esta pesquisa identificou 30,4% da amostra com polineuropatia axonal, miopatia ou ambas levando em consideração todo o período de internação. Alguns pacientes apresentaram alterações já nas primeiras 24 horas (18 pacientes, 19,5%) (33). O ECN foi realizado diariamente e a maior incidência ocorreu por volta do 6º dia de internação. Todos os pacientes afetados desenvolveram alterações eletrofisiológicas até o 13º dia do estudo (33). Comumente a realização do ECN não está disponível na UTI (43). Isso ocorre tanto pela ausência de equipamentos, quanto pela falta de profissionais especializados na realização e interpretação deste exame. Além disso, é um procedimento que apresenta inúmeras dificuldades técnicas para ser realizado na UTI. Todos estes empecilhos dificultam a implantação de um protocolo de monitorização das disfunções neuromusculares em doentes críticos.

1.2 Diagnóstico da polineuromiopia da doença crítica

Uma alternativa para o diagnóstico da polineuromiopia da doença crítica é o teste de eletrodiagnóstico de estímulo (TEDE). A presença de DEN detectada pelo TEDE é indicativa de doença do nervo periférico com sensibilidade variando de 90 a 100% (44) em pacientes ambulatoriais. Apesar de nem todas as propriedades clinimétricas deste teste terem sido completamente exploradas, nossas últimas pesquisas vêm mostrando a sua aplicabilidade para detectar DEN em pacientes criticamente enfermos (13,17,31).

O TEDE é baseado no princípio diagnóstico das diferentes respostas evocadas pelo nervo e pelo músculo com parâmetros de estimulação predeterminados (44). No TEDE são mensurados o valor de reobase e cronaxia os quais determinam a presença ou não de DEN. Para evocar a contração muscular é necessária a excitação do neurônio adjacente. O estímulo mínimo com forma de pulso retangular e largura de pulso considerada infinita (1000 ms) para alcançar este limiar de excitabilidade é chamado de reobase (44). Já a cronaxia, é a menor largura de pulso para provocar contração visível com o dobro da reobase utilizando um pulso retangular (44). Após a desnervação, os valores de cronaxia se tornam maiores, uma vez que estes não são mais adquiridos a partir da resposta do nervo, mas sim, do músculo desnervado (45). Nos músculos saudáveis, suas respectivas fibras nervosas disparam à estimulação elétrica, enquanto nos músculos desnervados são as fibras musculares que respondem ao estímulo. Os nervos apresentam menores valores de cronaxia do que as fibras musculares, portanto, músculos

inervados têm menores cronaxias (44). O valor médio de cronaxia de um músculo inervado varia de 60 a 200 μ s (46).

Como descrito previamente, a polineuromiopia altera a condução nervosa levando a disfunção eletrofisiológica neuromuscular (DEN) e fraqueza muscular generalizada (32). A fraqueza muscular generalizada em pacientes críticos tem sido denominada de fraqueza adquirida na UTI (FA-UTI). A polineuromiopia da doença crítica é uma das principais causas da FA-UTI. (32,47,48). Estes pacientes exibem altos níveis de citocinas plasmáticas, como IL-6, IL-8 e TNF- α que estão associadas a respostas inflamatórias e catabólicas (49), permanência mais longa na UTI e aumento das taxas de morbimortalidade (32). Portanto, o rápido diagnóstico da polineuromiopia da doença crítica é considerado uma pedra angular na prevenção das alterações funcionais (48). Foi demonstrado que as citocinas desempenham um papel fundamental na regeneração muscular através da ativação de células satélites e metaloproteinases da matriz (MMP) (50). Há um programa gênico comum envolvido na proteólise muscular, independente da sua etiologia, porém as vias de sinalização que modulam esse sistema são distintas. Está bem estabelecido que os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias, particularmente a IL-1 (interleucina 1) e TNF- α (Factor de necrose tumoral alfa) estão elevados em pacientes caquéticos, contribuindo para a atrofia muscular (51). Por outro lado, IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), e os fatores regulatórios miogênicos: sinalizam para a hipertrofia muscular e modulam a atrofia muscular (51).

De forma interessante, quando as vias da atrofia muscular estão ativadas, a sinalização mediada pelo IGF-1 está reduzida, fato que diminui a sinalização da Akt e permite a FOXO transcrever os genes de atrofia muscular. Dessa forma, há uma inter-relação entre as vias de hipertrofia e atrofia muscular, modulando a transcrição gênica envolvida na adaptação muscular em resposta ao aumento da demanda de trabalho ou ao desuso no sistema músculo esquelético (51). As MMP, principalmente as MMP-2 e MMP-9, são proteinases que remodelam e degradam proteínas da matriz extracelular muscular (MEC) e, portanto, têm um efeito significativo na integridade funcional das miofibrilas (50). No entanto, pouco se sabe sobre a etiologia das alterações celulares e moleculares na FA-UTI.

1.3 Tratamento da fraqueza adquirida na UTI

A reabilitação precoce na UTI é uma alternativa viável para a prevenção e tratamento da FA-UTI (52). Outras pesquisas também atestam que a reabilitação precoce é uma intervenção segura (53,54). Contudo, o termo reabilitação precoce ainda carece de uma definição precisa e isso pode ajudar na definição de pesquisas futuras. O principal ponto de discordância está na definição sobre o tempo de início das condutas para às caracterizar como precoce. Este tratamento consiste em um conjunto de técnicas para a manutenção da função muscular, cardiovascular e respiratória por meio de exercícios físicos passivos, ativos e/ou evocados no curso da internação na UTI.

Dentre as ferramentas disponíveis para a realização da reabilitação precoce de pacientes na UTI, a estimulação elétrica neuromuscular (EENM) tem sido considerada um tratamento promissor (55). A EENM consiste na geração de contrações musculares evocadas a partir de estímulos elétricos transcutâneos (56). São colocados eletrodos na superfície da pele sob o ventre muscular e um gerador de correntes emite pulsos capazes de evocar contrações. Esta é a única técnica de reabilitação precoce capaz de aumentar o metabolismo muscular e assim promover hipertrofia em pacientes sedados e/ou não cooperativos (7,57,58). Duas revisões sistemáticas concluíram que a EENM adicionada aos cuidados usuais de fisioterapia provou ser mais eficaz do que os cuidados usuais isoladamente para prevenir fraqueza muscular em pacientes críticos (9,59). No entanto, esses estudos encontraram evidências inconclusivas dos benefícios da EENM na prevenção de atrofia muscular (9,59). Uma descrição mais aprofundada dos principais ensaios clínicos randomizados e controlados entre 1987 e 2019 sobre EENM na UTI foi apresentada nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Desfechos primários dos principais ensaios clínicos sobre EENM na UTI

Autores(ano)	População - (n)	Desfecho(s) primário(s)	Resultado(s)
Zanotti e col. (2003) (6)	Pacientes críticos crônicos – (24)	Força e independência funcional	Favorável à EENM
Gerovasili e col. (2009) (7)	Pacientes críticos agudos – (49)	Massa muscular	Favorável à EENM
Routsi e col. (2010) (11)	Pacientes críticos agudos – (140)	Polineuropatia e tempo de desmame	Favorável à EENM
Gruther e col. (2010) (60)	Pacientes críticos, agudos e crônicos – (33)	Massa muscular	Favorável à EENM somente no grupo crônico
Karatzanos e col. (2012) (61)	Pacientes críticos agudos – (142)	Força muscular	Favorável à EENM
Falavigna e col. (2014) (62)	Pacientes críticos agudos – (11)	ADM de tornozelo e volume muscular	Favorável à EENM para aumento da ADM. EENM não reduziu a perda de massa muscular
Kho e col. (2015) (63)	Pacientes críticos agudos – (36)	Força muscular e independência funcional	Não houve diferença entre os grupos

Continua...

Tabela 3. Desfechos primários dos principais ensaios clínicos sobre EENM na UTI

Autores (ano)	População - (n)	Desfecho(s) primário(s)	Resultado(s)
Fischer e col. (2016) (64)	Pacientes críticos agudos – (54)	Força e massa muscular	Favorável à EENM para o ganho mais rápido de força
Dall' Acqua e col. (2017) (65)	Pacientes críticos agudos – (25)	Massa muscular	Favorável à EENM
Ojima e col. (2017) (66)	Pacientes críticos agudos – (26)	Velocidade do fluxo sanguíneo em veias profundas dos membros inferiores	Favorável à EENM para aumentar o fluxo sanguíneo de veias profundas
Leite e col. (2018) (67)	Pacientes críticos agudos – (67)	Força muscular	Favorável à EENM
Koutsidoumpa e col. (2018) (68)	Pacientes críticos agudos – (80)	incidência de miopatia	Não houve diferença entre os grupos
Santos e col. (2018) (69)	Pacientes críticos agudos – (51)	Tempo de ventilação mecânica	Favorável à EENM para redução do tempo de ventilação mecânica
Nakamura e col. (2019) (70)	Pacientes críticos agudos – (94)	Massa muscular	Favorável à EENM para prevenir a perda de massa muscular
Hanada e col. (2019) (71)	Pacientes críticos agudos – (45)	Massa e força muscular	Favorável à EENM apenas para prevenir a perda de massa muscular
Chen e col. (2019) (72)	Pacientes críticos crônicos – (33)	Força e massa muscular e status físico funcional	Favorável à EENM para prevenir a perda de força e massa muscular

Fonte: produção do próprio autor.

Notas: esta tabela apresenta a descrição dos desfechos primários dos principais ensaios clínicos randomizados e controlados sobre estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos publicados entre 1987 e 2019. **ADM:** amplitude de movimento; **EENM:** estimulação elétrica neuromuscular; **UTI:** unidade de terapia intensiva.

Tabela 4. Características da EENM nos principais ensaios clínicos na UTI

Autores (ano)	Área tratada	Frequência (Hz) / Duração do pulso (μs) / Intensidade (mA)	Número de contrações	Número de sessões diárias / média de dias de tratamento
Zanotti e col. (2003) (6)	Quadríceps e glúteo	35 / 350 / NR	NR	1 x ao dia / 28 dias
Gerovasili e col. (2009) (7)	Quadríceps e fibular longo	45 / 400 / 19-60	150	1 x ao dia / 8 dias
Routsi e col. (2010) (11)	Quadríceps e fibular longo	45 / 400 / NR	150	1 x ao dia / até a alta da UTI
Gruther e col. (2010) (60)	Quadríceps	50 / 350 / NR	56-112	1 x ao dia / 28 dias
Karatzanos e col. (2012) (61)	Quadríceps	45 / 400 / NR	150	1 x ao dia / 8
Falavigna e col. (2014) (62)	Quadríceps e tibial anterior	50 / 400 / 39	67	1 x ao dia / NR
Kho e col. (2015) (63)	Quadríceps, tibial anterior e tríceps sural	50 / 400 / NR	240	1 x ao dia / até a alta da UTI
Fischer e col. (2016) (64)	Quadríceps	66 / 400 / 40	450	2 x ao dia / no máximo 14 dias
Dall'Acqua e col. (2017) (65)	Reto abdominal e peitoral maior	50 / 300 / 53-68	120	1 x ao dia / 7 dias ou até a extubação (o que ocorresse primeiro)
Ojima e col. (2017) (66)	Quadríceps e tríceps sural	50 / 200 / 20-50	81	1 x ao dia / 7 dias
Leite e col. (2018) (67)	Quadríceps e diafragma	30-50 / NR / NR	68	1 x ao dia / até a alta da UTI
Koutsoumpa e col. (2018) (68)	Quadríceps	50 / 500 / NR	NR	1 x ao dia / NR
Santos e col. (2018) (69)	Quadríceps	45 / 400 / NR	300	2 x ao dia / até a alta da UTI
Nakamura e col. (2019) (70)	Quadríceps, fibulares e tríceps sural	20 / 250 / NR	171	1 x ao dia / 10 dias
Hanada e col. (2019) (71)	Quadríceps e tibial anterior	45 / 400 / 40-80	100	1 x ao dia / 35 dias
Chen e col. (2019) (72)	Quadríceps	50 / 400 / NR	600	2 x ao dia / 10 dias

Fonte: produção do próprio autor.

Notas: esta tabela apresenta as principais características da estimulação elétrica neuromuscular aplicada em ensaios clínicos randomizados na UTI. Estes dados são importantes para caracterizar a dosagem do tratamento.

EENM: estimulação elétrica neuromuscular; **NR:** não reportado no estudo; **UTI:** unidade de tratamento intensivo.

Além das evidências dos efeitos significativos da EENM sobre os desfechos funcionais (hipertrofia e aumento da força muscular, bem como aumento do fluxo sanguíneo local e sistêmico), há evidências de que a EENM pode melhorar os desfechos clínicos. Dall'Acqua e col. (65) demonstraram que os pacientes submetidos a EENM tiveram um tempo de estadia na UTI menor quando comparado ao grupo controle (média de 6 dias a menos). Santos e col. (69) demonstraram uma redução significativa no tempo de ventilação mecânica com a associação da EENM aos exercícios com carga quando comparados a fisioterapia convencional. Os autores mostraram uma redução média de 9,1 dias na ventilação mecânica com o uso da EENM (69). McCaughey e col. (73) encontraram efeitos significativos da EENM na redução do tempo de ventilação mecânica. O grupo controle permaneceu em média 27 dias a mais na ventilação mecânica do que o grupo EENM. Além disso, estes autores também encontraram resultados significativos da EENM na redução do tempo de internação na UTI. No 25º dia de internação na UTI, 80% dos pacientes do grupo EENM já haviam tido alta contra apenas 22% dos pacientes no grupo controle (73). Entretanto, outros autores não conseguiram demonstrar efeitos significativos da EENM na redução do tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI (6,11).

De fato, existem lacunas específicas na definição de um protocolo de EENM mais eficaz para pacientes críticos não cooperativos (74,75). Por exemplo, o tempo necessário para a EENM provocar os primeiros efeitos sobre os músculos e nervos ainda não foi determinado na UTI (13). Parece que a estimulação de vários grupos musculares, bem como a produção de contrações evocadas máximas, são cruciais para melhores resultados (13,76). Segers e col. em 2014 (10) desenvolveram o primeiro sistema de classificação do nível de qualidade de contração muscular evocada por EENM, Tabela 5.

Tabela 5. Escala de avaliação da qualidade das contrações musculares evocadas por estimulação elétrica neuromuscular

Tipo	Descrição
1	Nenhuma contração palpável ou visível
2	Apenas palpável, mas sem contração visível
3	Contração palpável e discretamente visível
4	Contração palpável e visível (recrutamento muscular parcial)
5	Contração palpável e visível (recrutamento muscular total)

Fonte: adaptada e traduzida a partir de Segers e col (10).

Neste estudo os autores classificaram o nível de contração evocada de forma ordinal em 5 categorias, sendo o tipo 1, nenhuma contração palpável ou visível, e tipo 5, uma contração palpável e visível com recrutamento muscular total. O tipo 2 é definido como uma contração apenas palpável, mas não visível; o tipo 3, como uma contração palpável e discretamente visível; e o tipo 4, como uma contração palpável e visível, porém com recrutamento muscular parcial. Grande parte dos estudos publicados até a atualidade, na UTI, utilizaram protocolos que evocaram contrações com nível de qualidade variando entre 3 e 4 (7,11,60). Além do mais, devido às limitações técnicas dos equipamentos disponíveis no mercado para a realização de EENM na UTI, os quais não foram desenvolvidos para esta função, alguns autores relataram que não foi possível gerar contrações com qualidade superior ao nível 2 (10,12,14). O desenvolvimento de um equipamento específico para estimular pacientes na UTI poderia tornar a EENM mais eficaz e viável para tratar a perda de força e massa muscular. Somados aos fatores supracitados, o número de estímulos por dia e o número de dias de tratamento, também podem ser essenciais para gerar resultados benéficos significativos (60,77).

1.4 Ferramentas de avaliação dos efeitos da EENM

Outra dificuldade encontrada para medir a resposta da EENM em pacientes críticos que pode estar impactando na adequada interpretação dos reais resultados, está relacionada as ferramentas de avaliação disponíveis na UTI. Para medir com acurácia os desfechos é importante ferramentas de avaliação com a maior sensibilidade e especificidade, bem como

com a maior reprodutibilidade e confiabilidade. Assim, para medir a massa muscular, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são consideradas padrão ouro (78). Uma ferramenta alternativa e viável já validada é a ultrassonografia em modo B (78). Por meio da ultrassonografia em modo B é possível medir com precisão e confiabilidade milimétrica o ganho ou a perda muscular, além de analisar a qualidade muscular por meio da ecogenicidade (43). A partir da ecogenicidade é possível diferenciar se o aumento da espessura muscular está ocorrendo por hipertrofia ou por edema, o que não é possível por meio da técnica de perimetria do membro (43).

Para medir força muscular na UTI a ferramenta mais utilizada é a escala de força da *medical research council* (MRC), a qual avalia a força de 6 músculos bilateralmente. O valor varia de 0 (nenhuma contração) a 5 (contração normal), Tabela 6 (79). Sendo assim, esta tem valor mínimo de 0 e máximo de 60, sendo o ponto de corte para o diagnóstico de FA-UTI valores menores do que 48 (34). Esta escala apresenta algumas limitações; os pacientes precisam estar cooperativos e motivados para responder com vigor aos comandos de contração. Estas não são características comuns em pacientes críticos. Além disso, a escala de força da MRC é uma escala subjetiva em alguns níveis, como os níveis 4 e 5, e dependem da interpretação do examinador. Isso leva a uma redução da confiabilidade interexaminador (80). Uma alternativa para isso é a utilização de medidas de força muscular evocadas (81,82). É uma técnica que não depende da cooperação e nem da motivação dos pacientes e assim pode ser mais acurada e confiável. Na prática clínica, a avaliação da força evocada é realizada por meio de dinamometria isocinética com grandes equipamentos o que torna inviável a utilização em pacientes críticos (83). O desenvolvimento de equipamentos portáteis capazes de serem acoplados ao leito, poderia aumentar a acurácia e confiabilidade da avaliação de força em pacientes críticos e foi por este motivo que desenvolvemos uma plataforma de força específica para o nosso estudo.

Tabela 6. Escala de força da *medical research council*.

Grupo muscular avaliado e movimento
Membro Superior <ul style="list-style-type: none"> • Extensão de punho • Flexão de cotovelo • Abdução de ombro
Membro Inferior <ul style="list-style-type: none"> • Dorsiflexão • Extensão de joelho • Flexão de quadril
Gradação da força
0: nenhuma contração visível ou palpável
1: contração visível ou palpável sem movimento do membro
2: movimento do membro, mas não vence a gravidade
3: movimentação do membro contra a gravidade
4: movimentação do membro contra a gravidade e vence alguma carga
5: força normal

Fonte: produção do próprio autor.

Nota: esta tabela foi traduzida e adaptada a partir da referência (79)

Uma outra forma de avaliar os efeitos da EENM é realizar a medida da excitabilidade neuromuscular por meio do TEDE. Dentro dos limites de normalidade (abaixo de 1000 μ s), quanto menor a excitabilidade neuromuscular, melhor é o desempenho de músculos e nervos. Portanto, mesmo que os efeitos da EENM não consigam ser detectados por meio de testes de força e avaliação da massa muscular, ainda assim, pode-se prever uma função normal dos músculos e nervos por meio da medida da cronaxia. É esperado que pacientes críticos e restritos ao leito apresentem maiores valores de cronaxia e que a EENM seja capaz de preservar a excitabilidade neuromuscular preservando os níveis normais deste parâmetro (13,31).

1.5 Hipótese

Diante das evidências científicas, a nossa hipótese foi que um novo protocolo de EENM adicionado aos cuidados convencionais de fisioterapia seria capaz de evitar a atrofia e a redução da força muscular, assim como, poderia prevenir a incidência de DEN. Além disso, que esse protocolo minimizaria a presença de respostas inflamatórias e catabólicas no plasma. Dessa forma, o uso da EENM poderia proporcionar melhora dos desfechos clínicos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos de 14 dias de EENM sobre a estrutura e função neuromuscular de pacientes criticamente enfermos com TCE.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da EENM sobre arquitetura muscular (espessura e ecogenicidade) por meio da ultrassonografia em modo B.
- Avaliar os efeitos da EENM sobre a eletrofisiologia neuromuscular por meio do TEDE.
- Avaliar os efeitos da EENM sobre o pico de força evocada por meio de uma plataforma de força portátil.
- Avaliar os efeitos da EENM sobre as citocinas plasmáticas pró e anti-inflamatórias por meio de citometria de fluxo multiplexado e ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA).
- Avaliar os efeitos da EENM sobre expressão das metaloproteinases da matriz MMP-2 e MMP-9 por meio de zimografia.
- Avaliar os efeitos da EENM sobre os desfechos clínicos: tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, mortalidade na UTI e tempo de internação hospitalar por meio de análise de prontuário eletrônico.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado e cego, realizado por um período de 14 dias consecutivos. O estudo foi conduzido em uma UTI neurotrauma em um hospital público terciário de referência no Distrito Federal. Foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque, e a aprovação do projeto foi obtida no comitê de ética local (FEPECS / SES-DF, Brasília, Brasil, protocolo n° 1.107.517, CAAE: 45113515.0.0000.5553), (Anexo IV). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (número do protocolo RBR-8kdrbz). Os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que todos os pacientes estavam sedados ou não cooperativos. O estudo foi relatado de acordo com as normas consolidadas de ensaios clínicos e a declaração de ensaios clínicos randomizados de tratamentos não farmacológicos e o modelo para descrição e replicação da intervenção (84,85).

3.2 Aleatorização e ocultação de alocação

Este foi um ensaio clínico randomizado com dois grupos e com alocação de intervenção 1:1. As listas de aleatorização geradas por computador foram preparadas usando o site www.random.org que distribuiu sequencialmente os pacientes no grupo controle ou no grupo EENM. Um pesquisador (PES) preparou envelopes selados, opacos e numerados. Quando cada paciente foi inscrito no estudo, o pesquisador abriu o envelope escolheu o menor número contido nas colunas grupo controle ou grupo EENM.

3.3 Cegamento

Uma pesquisadora sem conhecimento sobre a alocação dos grupos (KLC) concluiu todas as avaliações funcionais (ultrassonografia, DEN e pico de força evocada) e reuniu todos os dados clínicos a partir dos prontuários eletrônicos de cada participante. As análises plasmáticas foram realizadas por outro pesquisador (VCS) também cegado.

3.4 Pacientes

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 60 anos de idade, submetidos a ventilação mecânica por até 24 horas, após TCE grave. Foram excluídos pacientes com histórico de alcoolismo, HIV, insuficiência renal crônica, lesão medular, gravidez, lesões cutâneas na região a ser tratada e pacientes com fraturas instáveis na coluna vertebral e membros inferiores.

3.5 Fluxo do estudo

Os pacientes foram aleatorizados para o grupo controle ou EENM e a partir desse momento foram acompanhados desde as primeiras 24 horas de ventilação mecânica até o décimo quarto dia. As avaliações da arquitetura muscular, da DEN, do pico de força evocada e das amostras de plasma foram realizadas nos dois grupos: nas primeiras 24 horas e nos dias 3, 7 e 14. Ambos os grupos foram submetidos à fisioterapia de rotina para reabilitação precoce com base no protocolo proposto por Morris e col. (3). O protocolo de rotina da fisioterapia foi aplicado por 10 a 30 minutos, duas vezes ao dia, 7 dias por semana pelos fisioterapeutas da equipe. Nos dois grupos, o nível de fisioterapia e a intensidade dos exercícios foram adaptados ao estado cardiorrespiratório do paciente, nível de sedação, cooperação e status funcional (3). O protocolo começou com exercícios de movimentação passiva global de movimento em pacientes em coma ou sedados, seguidos de exercícios ativos e resistidos, transferência para a beira da cama ou cadeira, ortostatismo e marcha. O grupo EENM, além da fisioterapia de rotina diária, foi submetido a EENM por quatorze dias, bilateralmente nos músculos quadríceps femoral, isquiotibiais, tibial anterior e gastrocnêmio.

3.6 Protocolo de EENM

O EENM foi aplicado usando dois eletroestimuladores elétricos idênticos (Dualpex 071, Quark Medical, Piracicaba, Brasil). Os eletrodos foram posicionados de acordo com o ponto motor, conforme descrito anteriormente por Botter e col. (86). Foram seguidos os critérios propostos por Kho e col. (63) para iniciar ou interromper uma sessão de EENM na UTI. Estes critérios levam em consideração as condições de estabilidade clínica e metabólicas

com sinais vitais, uso de drogas vasoativas e exames laboratoriais (63). O EENM foi aplicado uma vez ao dia por 25 minutos, com duração e frequência de pulso de 400 microssegundos (μs) e 100 hertz (Hz), respectivamente. O tempo ligado (T_{ON}) foi ajustado para 5 segundos e o tempo desligado (T_{OFF}) para 25 segundos, provocando um total de 50 contrações por dia. A intensidade dos estímulos foi aplicada no nível mais alto possível para evocar contrações máximas em cada grupo muscular (tipo 5/5, de acordo com a classificação de Segers e col. (10).

3.7 Desfechos

Os desfechos primários foram: efeito da EENM sobre a arquitetura muscular, sobre a incidência de DEN e sobre o pico de força evocada. Os desfechos secundários foram: o nível plasmático de citocinas e metaloproteinases, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.

3.8 Arquitetura muscular

A arquitetura muscular foi avaliada pela mensuração da espessura muscular e da ecogenicidade por meio de ultrassonografia em modo B, com o dispositivo M-Turbo® (Sonosite, Bothwell, WA, EUA). Um gel de transmissão solúvel em água foi aplicado no local para a aplicação. Um transdutor linear de 7,5 MHz foi posicionado perpendicularmente à interface do tecido com a menor compressão possível da pele. A espessura muscular foi mensurada em dois músculos: reto femoral (RF) e tibial anterior (TA). O transdutor foi posicionado de acordo com uma recomendação anterior de Arts e col. (87). A avaliação do RF foi realizada à distância média entre a espinha ílica anterossuperior e a borda superior da patela. O TA foi avaliado em 1/4 da distância proximal entre a borda inferior da patela e o maléolo lateral. Todas as medidas foram realizadas no mesmo local durante o período de intervenção. A espessura do RF foi mensurada na altura da parte superior do fêmur a partir do limite inferior da fáscia profunda desse músculo, uma vez que medimos apenas a espessura da RF sem o músculo vasto intermédio. A espessura do TA foi medida entre a membrana interóssea (lateral da tibia) e a fáscia superficial do TA. Os pontos foram marcados com uma caneta dermatográfica semipermanente para evitar posições diferentes ao longo dos dias.

A espessura muscular e a ecogenicidade foram analisadas utilizando o software ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>) (88). A ecogenicidade muscular foi medida através de uma análise quantitativa em escala de cinza; onde os músculos com maior disfunção na arquitetura apresentam tons mais próximos do branco (ou seja, aumento da ecogenicidade). A ecogenicidade foi avaliada a partir da maior área possível de seleção em cada músculo (técnica de traçado) (31) com resolução de imagem de 8 bits, em valores variando de 0 (preto) a 255 (branco). A ecogenicidade e a espessura foram contabilizadas em cada músculo considerando o valor médio de três medidas diferentes (87).

3.9 Disfunção eletrofisiológica neuromuscular

A presença de DEN foi avaliada por meio do teste de eletrodiagnóstico de estímulo (TEDE), no qual foram mensuradas a reobase e a cronaxia (31). A DEN foi determinada quando os valores de cronaxia atingiram $\geq 1000 \mu\text{s}$ (44). Reobase é a intensidade mínima de corrente necessária para atingir o limiar de excitabilidade neuromuscular aplicada com um pulso retangular de duração infinita (por exemplo, 1 s). Cronaxia é definida como a menor duração de pulso necessária para atingir o limiar de excitabilidade neuromuscular com uma corrente com o dobro da intensidade da reobase (31). A reobase e a cronaxia foram medidas com uma corrente monofásica de formato retangular. Para a avaliação da reobase, a intensidade foi aumentada de 1 até 69 miliampéres (mA) com incrementos individuais de um mA até provocar uma leve e visível contração muscular. A avaliação foi realizada com duração de pulso de 1 segundo e intervalos de 2 segundos entre pulsos (31). Para a avaliação da cronaxia, a duração do pulso foi aumentada de 20 μs para 1 milissegundos (ms) em incrementos de 100 μs . A partir de 1 ms, foram realizados incrementos de 1 ms com uma amplitude de corrente duas vezes maior que o valor da reobase até provocar uma leve, mas visível contração muscular (31).

O TEDE foi realizado em dois músculos: RF e TA. Um eletrodo de referência (ânodo), área 100 cm², foi colocado na patela para todas as medições. O eletrodo ativo (cátodo), em forma de caneta com aproximadamente 1 cm² de área, foi utilizado para encontrar os pontos motores. O mesmo eletrodo foi utilizado para determinar os valores de reobase e cronaxia. A área de escaneamento foi estabelecida com base num estudo anterior (86). A localização do ponto motor também foi marcada com uma caneta dermográfica semipermanente.

3.10 Pico de força evocada

Para avaliar o pico de força evocada, foi utilizado uma célula de carga calibrada (modelo CKS, Kratos Equipamentos, São Paulo, Brasil) acoplada a uma plataforma e a um estimulador elétrico (Dualpex 071, Quark Medical, Brasil). Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com elevação do leito de 30°. A plataforma foi ajustada para posicionar o quadril a 90° de flexão e joelho a 60° de extensão onde ocorre o maior torque (89). Os eletrodos utilizados para evocar a contração muscular foram posicionados no músculo RF. A localização foi a linha entre a crista ilíaca anterossuperior e a borda superior da patela nos pontos motores (86). Para encontrar o ponto motor, usamos uma corrente monofásica de formato retangular com duração de pulso de 1ms com 30 segundos de estímulos com intensidade de pelo menos 10 mA. O eletrodo ânodo (100 cm² de área) foi colocado na patela e o eletrodo caneta cátodo (área de 1 cm²) foi utilizado para realizar a busca do ponto motor. Em seguida, dois eletrodos de eletrocardiograma (\approx 1 cm² de área) foram posicionados nos pontos motores. Os estímulos foram deflagrados em pulsos com 69 mA, T_{ON} de 3 segundos e duração do pulso e frequência de 400 μ s e 100 Hz, respectivamente. Foram realizados três estímulos, e o intervalo entre cada medida foi de 2 minutos. Utilizamos o maior valor detectado entre as medidas.

3.11 Análise de amostras de plasma

Foram coletados aproximadamente 12 mL de sangue da veia ulnar pela técnica padrão de punção venosa, utilizando um kit selado a vácuo produzido comercialmente. Os tubos foram centrifugados (máquina centrífuga, 3250RPM, modelo Centurion, São Paulo, Brasil) à temperatura ambiente por 15 min a 2500 rotações por minuto (\pm 1000 \times g). O soro foi dividido em alíquotas (250 μ L) e armazenado diretamente a -80 ° C até a análise por um examinador cego (VCS). Os níveis séricos de TGF- β e IGF-1 foram obtidos por ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA). A avaliação circulante de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , foi realizada por um método de citometria de fluxo multiplexado. A atividade proteolítica foi medida por análise da atividade das metaloproteinases 2 e 9 usando o método zimográfico. Amostras biológicas replicadas de pacientes contendo 1 μ L de plasma foram adicionadas a 1 μ L de SDS (8%) (v: v). As atividades das metaloproteinases 2 e 9 foram visualizadas como bandas brancas nítidas contra um fundo azul por varredura densitométrica (ImageScanner III, Lab-Scan 6.0, Genebra,

Suíça). As análises foram realizadas em triplicata por um examinador cego, usando o equipamento ImageMaster 2D Platinum v7.0 (GeneBio), e o valor médio da área do pico foi utilizado na análise final (mais detalhes podem ser vistos no material suplementar).

3.12 Desfechos clínicos

Além dos resultados funcionais, os desfechos clínicos foram analisados como resultados secundários a partir do prontuário médico. Avaliamos o tempo de ventilação mecânica, taxa de mortalidade na UTI, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.

3.13 Análise estatística

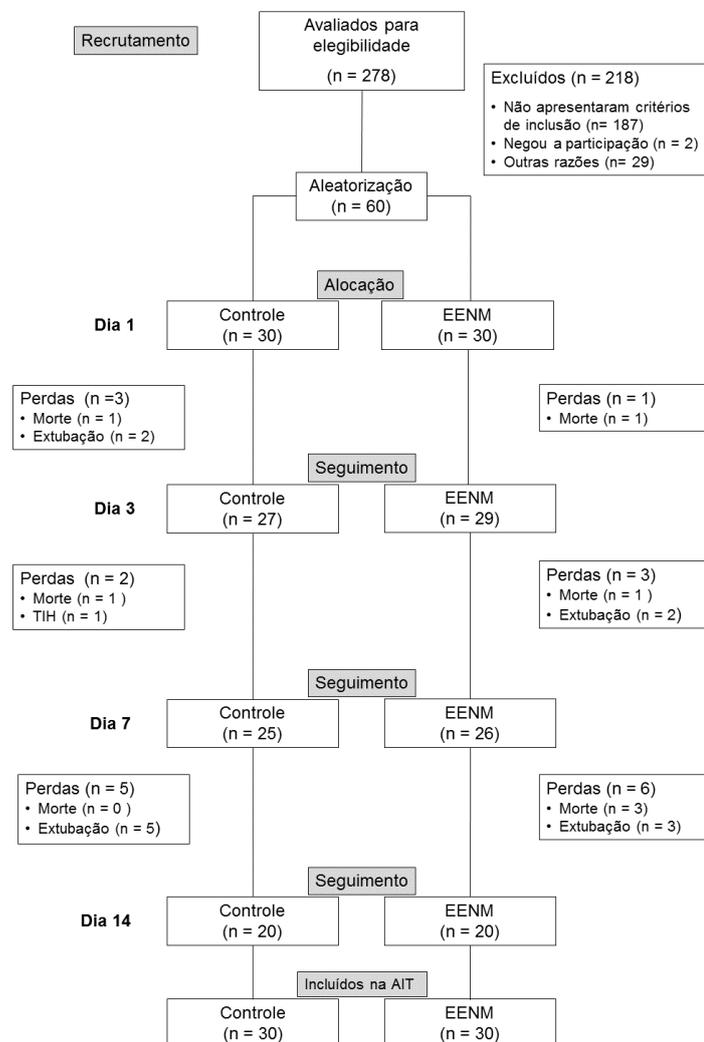
A normalidade dos dados foi testada com o teste Shapiro Wilk, e as variáveis paramétricas estão descritas em média e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Variáveis não paramétricas estão apresentadas em mediana e intervalo interquartil [IIQ]. Para medir as diferenças estatísticas nas variáveis contínuas (espessura, ecogenicidade, cronaxia, pico de força evocada, e variáveis bioquímicas), foi utilizado teste de *ANOVA Two Way* com medidas repetidas, seguido do teste *post-hoc* de *Bonferroni*. Para avaliar as variáveis categóricas (presença ou ausência de DEN entre os grupos), foram utilizados o teste exato de Fisher e a regressão log-Poisson para estimar a razão de risco. O número necessário para tratar no dia 14 de terapia também foi calculado. Para avaliação das variáveis categóricas intragrupo, foi utilizado o teste de McNemar. Diferenças estatisticamente significantes foram consideradas quando $p < 0,05$. Uma análise de intenção de tratar foi realizada para todos os participantes randomizados. Os dados ausentes foram substituídos usando o método de maximização de expectativa. Para análise das amostras de plasma, avaliamos uma média de 10 participantes por grupo devido a um erro na análise bioquímica. Assim, apresentamos esses dados como um resultado preliminar. Após cada comparação estatisticamente significativa entre os grupos, o tamanho e o poder do efeito foram calculados. Os tamanhos dos efeitos foram determinados usando η^2 parcial (η^2). Para a arquitetura muscular, DEN e dados de pico de força evocada, nos quais não foram indicadas diferenças mínimas clinicamente importantes, o coeficiente d de Cohen foi calculado para ajudar na interpretação. Para isso, Cohen forneceu

parâmetros de referência para definir efeitos pequenos ($\eta^2 = 0,01$), médios ($\eta^2 = 0,06$) e grandes ($\eta^2 = 0,14$) (90). Para análise estatística, foi utilizado o software Statistica, versão 12 (StatsoftInc, Tulsa OK, EUA, 2013). O tamanho da amostra foi calculado usando a espessura muscular como desfecho primário. De acordo com o estudo realizado por Gerovasili e col. (7), estimamos uma diferença entre média e desvio padrão de $1 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ na espessura muscular após catorze dias de tratamento. Considerando um poder de estudo de 85% ($power = 1 - \beta$), um nível de significância de 95% e uma proporção de tamanho de amostra de 1:1 (grupo controle ou grupo EENM), atingimos o número estimado de 20 indivíduos por grupo no décimo quarto dia. Trinta participantes por grupo foram recrutados, totalizando 60 participantes, permitindo possíveis perdas durante o período de intervenção (7,64).

4. RESULTADOS

Entre junho de 2016 e julho de 2017, 278 pacientes com TCE foram admitidos na UTI Neurotrauma, destes 60 eram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e, portanto, foram randomizados para o estudo. O processo de recrutamento e acompanhamento estão descritos no diagrama de fluxo do consort (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo do CONSORT



Fonte: produção do próprio autor.

AIT: análise com intenção de tratar. **EENM:** estimulação elétrica neuromuscular; **Outras razões:** problemas técnicos, óbito antes da randomização e transferências inter hospitalar; **TIH:** transferência inter hospitalar.

As características clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 7. A análise de intenção de tratamento foi aplicada e todos os pacientes foram analisados no décimo quarto dia.

Tabela 7. Características clínicas dos pacientes

Variáveis	Grupo	
	Controle	EENM
n	30	30
Idade, anos	33 (95% CI: 29 a 37)	30 (95% CI: 27 a 33)
Homens, n (%)	26 (87%)	26 (87%)
AIS (cabeça)	5 [5-5]	5 [5-5]
AIS (extremidades inferiores)	1 [0-1]	1 [0-1]
<i>Injury Severity Score</i>	26 [26-30]	27 [26-34]
Causa da lesão		
• Motocicleta, n (%)	11 (37%)	10 (33%)
• Automóvel, n (%)	7 (23%)	2 (7%)
• Espancamento, n (%)	8 (27%)	3 (10%)
• Arma de fogo, n (%)	2 (7%)	6 (20%)
• Atropelamento, n (%)	1 (3%)	4 (13%)
• Queda, n (%)	1 (3%)	5 (17%)
Trauma penetrante, n (%)	3 (10%)	8 (27%)
Intervenção cirúrgica, n (%)	20 (67%)	20 (67%)
SAPS 3 na admissão da UTI	40 [32-47]	40 [30-48]
Nível de lesão axonal difusa	2 [2-3]	3 [2-3]
Leucócitos na admissão, unidade	18.8 (CI 95%: 8.1 a 29.4)	16.7 (CI 95%: 14.5 a 18.9)
Relação PaO ₂ /FiO ₂ na admissão	296 (CI 95%: 260 a 331)	276 (CI 95%: 242 a 311)
Média de Glicemia durante 14 dias, mg/dl	144 (CI 95%: 130 a 158)	144 (CI 95%: 133 a 155)
Nutrição enteral predita, (%)	77 (CI 95%: 74 a 80)	79 (CI 95%: 75 a 83)
Uso de droga vasopressora, dias	7 (CI 95%: 5,1 a 8,9)	7,7 (CI 95%: 6 a 9,4)
Uso de corticoide, dias	0	0
Uso de antibióticos carbapenêmicos, n (%)	0	0
Dias de sedação na UTI, dias	10,8 (CI 95%: 9 a 12,5)	10,9 (CI 95%: 9 a 12,7)
Pacientes sedados no dia 14, n (%)	19 (63%)	19 (63%)

Fonte: produção do próprio autor.

Notas: **AIS:** *Abbreviated Injury Scale*; **EENM:** estimulação elétrica neuromuscular; **PaO₂/FiO₂:** relação da pressão arterial parcial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio; **RASS:** *Richmond Agitation Sedation Scale*. **SAPS 3:** *Simplified Acute Physiology Score 3*; **UTI:** unidade de terapia intensiva. Variáveis com distribuição paramétrica estão apresentadas em média e (intervalo de confiança de 95%) e as variáveis com distribuição não paramétrica estão apresentadas em mediana e [intervalo interquartil].

4.1 Intervenção com estimulação elétrica neuromuscular

Os músculos, quadríceps femoral, isquiotibiais, tibial anterior e tríceps sural foram estimulados a uma intensidade média de 65 mA (IC 95%: 62 a 67). A qualidade geral da contração muscular evocada com base na classificação de Segers e col. (10) apresentaram uma mediana e [intervalo interquartil] de 5 [4-5]. Das catorze sessões iniciais esperadas de EENM por paciente, 11 (IC95%: 10 a 12) foram realizadas em média, atingindo uma taxa de adesão de 79% (IC95%: 68 a 84). Além disso, o tempo médio de intervenção de cada sessão (posicionamento dos eletrodos e protocolo EENM nos quatro grupos musculares) foi de 72 minutos (IC 95%: 70 a 74). Os principais motivos para não realizar a aplicação da EENM foram: febre, 28 ocorrências (46%) seguidas de instabilidade hemodinâmica, 19 ocorrências (31%), agitação psicomotora, 9 ocorrências (15%) e 5 sessões (8%) não ocorreram por outros motivos.

4.2 Complicações

Não houve casos de queimaduras na pele ou lesões causadas pela EENM.

4.3 Resultados primários

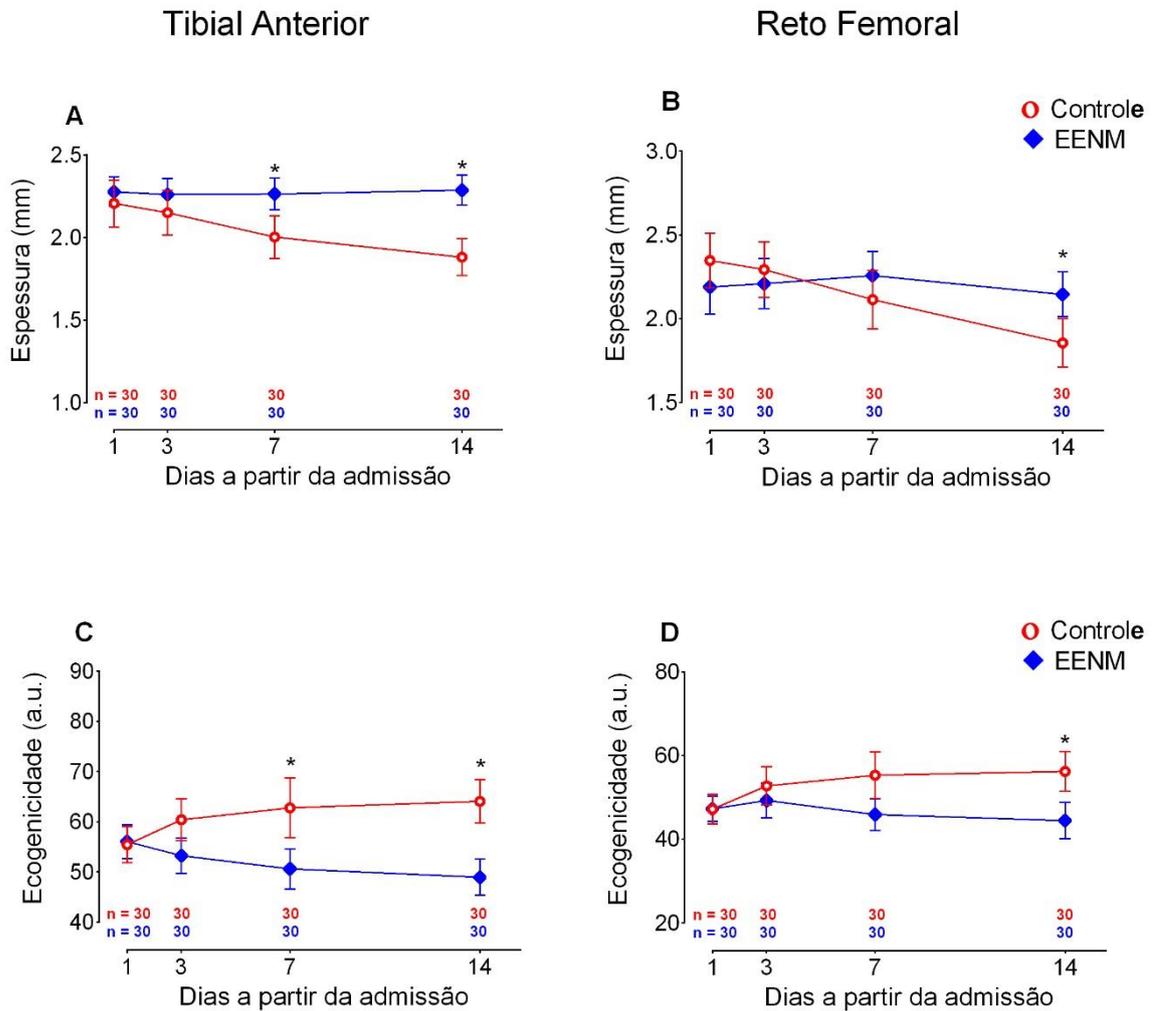
4.3.1 Arquitetura muscular

A comparação entre os grupos ao longo dos dias demonstrou uma interação estatisticamente significativa no TA em favor da EENM para prevenir a perda muscular: [Interação Tempo \times Grupo ($F = 30,9$, $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,35$)], Figura 2A. No grupo controle, a perda de espessura muscular no TA atingiu -14% (IC 95%: -17 a -12), -0,33 mm, (IC 95%: -0,39 a -0,26) no dia 14, $p < 0,0001$. No grupo EENM, a espessura muscular não mudou significativamente no dia 14, com um ganho de 1% (IC 95% -4 a 3) e uma diferença média de 0,01 mm (IC 95%: -0,069 a 0,08), $p = 0,78$. O coeficiente de correlação intraclassa (CCI) foi calculado usando três medidas e mostrou excelente confiabilidade (CCI: 0,99) ao longo dos dias. Resultados semelhantes foram encontrados no RF.

A comparação da espessura muscular entre os grupos ao longo dos dias apresentou resultados significativos em favor da EENM: Interação Tempo \times Grupo [$F = 29,9$ $p < 0,0001$, $power = 0,89$, $\eta^2 = 0,34$], Figura 2B. A perda média de espessura do RF foi de -21% (IC 95%

-17 a -24), -0,49 mm (IC 95%: -0,58 a -0,4) no grupo controle a partir da linha de base até o décimo quarto dia, $p < 0,0001$. Uma perda não significativa foi detectada no grupo EENM comparando a linha de base com o décimo quarto dia, -1% (IC 95% -4 a 3), -0,04 mm, (IC 95%: -0,11 a 0,02), $p = 0,15$. O ICC foi calculado usando três medidas e mostrou excelente confiabilidade (ICC: 0,98) ao longo dos dias. A EENM diminuiu a ecogenicidade do TA e do RF a partir do sétimo e décimo quarto dias, respectivamente; no TA [Interação Tempo \times grupo ($F = 17,1$ $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,23$)], Figura 2C, e RF [Interação Tempo \times grupo ($F = 18,4$ $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,24$)], Figura 2D.

Figura 2. Efeito do tempo de repouso e da EENM na arquitetura muscular



Fonte: produção do próprio autor.

Notas: Os gráficos da esquerda (A e C) apresentam a arquitetura do músculo tibial anterior avaliada por ultrassonografia em modo B. No lado direito (B e D), é apresentada a arquitetura do músculo reto femoral avaliada pelo mesmo teste.

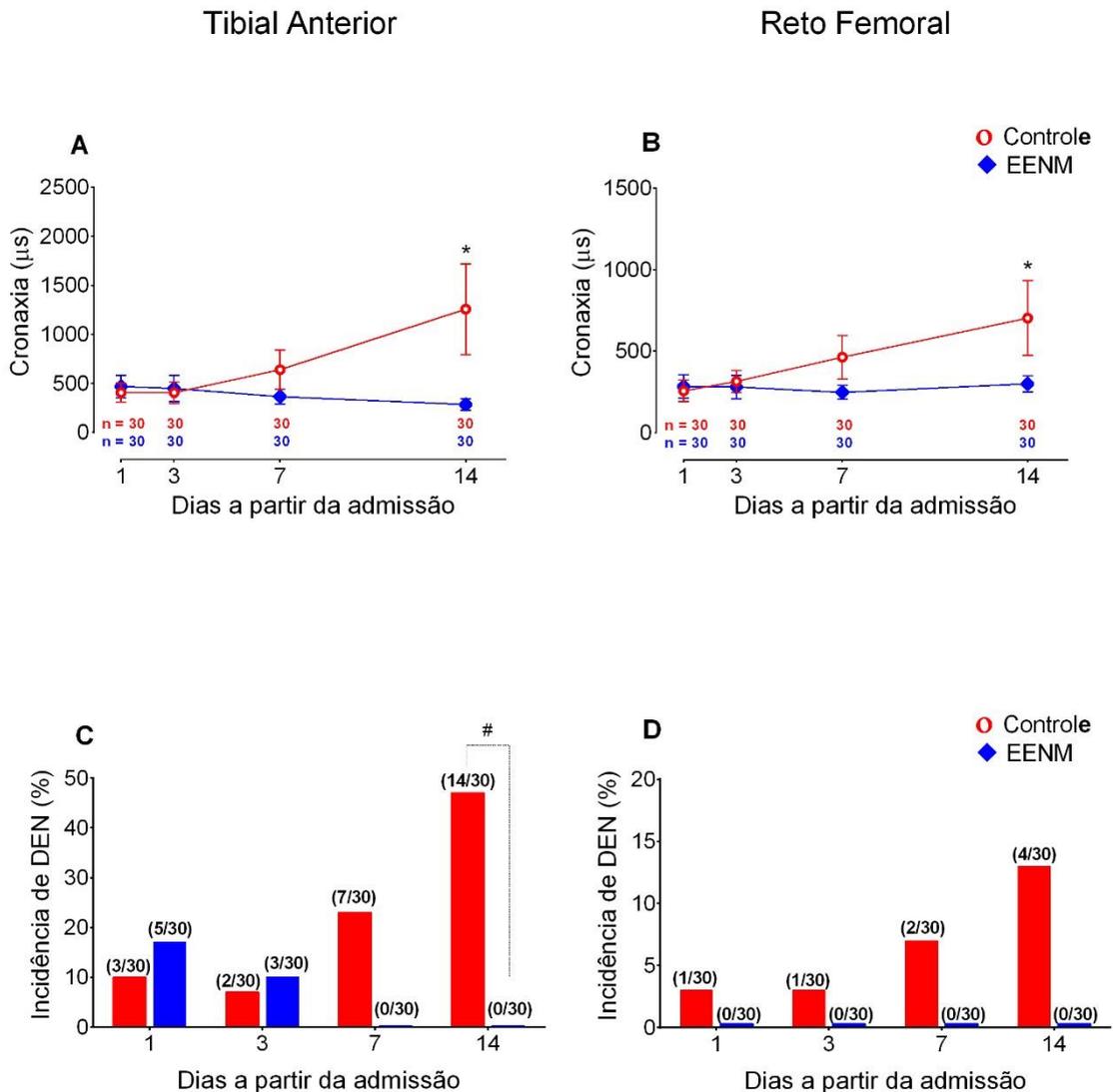
a.u.: unidades arbitrárias; **EENM:** estimulação elétrica neuromuscular; **mm:** milímetros; *: Interação Tempo × Grupo estatisticamente significativa no dia realçado. Este efeito foi analisado por ANOVA *Two Way* de medida repetida. Uma análise de intenção de tratar foi realizada para todos os participantes randomizados.

4.3.2 Disfunção eletrofisiológica neuromuscular

A EENM induziu a reduções significativas nos valores de cronaxia, tanto no TA quanto no RF. No TA, diferenças significativas foram demonstradas entre os grupos no dia 14: [Interação Tempo \times Grupo ($F = 16,7$, $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,22$)], Figura 3A. No grupo controle, a cronaxia do TA apresentou um aumento significativo ao longo dos dias: dia 1 vs. dia 14, $p < 0,0001$. A EENM preservou a excitabilidade neuromuscular no TA, mantendo os valores de cronaxia ao longo dos dias: dia 1 vs. dia 14, $p = 0,99$. Uma interação estatisticamente significativa semelhante foi observada para RF no dia 14: [Interação Tempo \times Grupo ($F = 8,8$, $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,13$)], Figura 3B. No grupo controle, os valores de cronaxia do RF aumentaram significativamente ao longo dos dias: dia 1 vs. dia 14, $p < 0,0001$. No grupo EENM, a excitabilidade neuromuscular foi preservada, demonstrada pela manutenção dos valores de cronaxia ao longo dos dias: dia 1 vs. dia 14, $p = 0,99$.

O grupo controle apresentou incidência de DEN no TA de 10% (3/30) no dia 1, que aumentou para 47% (14/30) no dia 14 (Figura 3C), $p = 0,003$, $power = 0,85$. O grupo EENM apresentou uma incidência de DEN no TA de 17% (5/30) no dia 1 para 0% (0/30) no dia 14 (Figura 3C), $p = 0,06$. O grupo controle apresentou uma incidência significativamente maior de DEN no TA (14/30), comparado ao grupo EENM (0/30) no décimo quarto dia, ($p = 0,0001$, $power = 0,99$ e razão de risco = 16, (IC 95%: 2,9 a 88,9) (Figura 3C) O grupo controle também apresentou maior incidência de DEN no RF do que o grupo EENM no décimo quarto dia: 13% (4/30) vs. 0% respectivamente, mas isso não foi estatisticamente significativo $p = 0,12$ (Figura 3D). As diferenças entre os grupos foram detectadas apenas no decimo quarto dia TA. Considerando a incidência de DEN no TA em ambos os grupos, o número necessário para tratar (NNT) foi de 2,13 no decimo quarto dia de tratamento para evitar um evento de DEN.

Figura 3. Efeito do tempo de repouso e da EENM na eletrofisiologia neuromuscular



Fonte: produção do próprio autor.

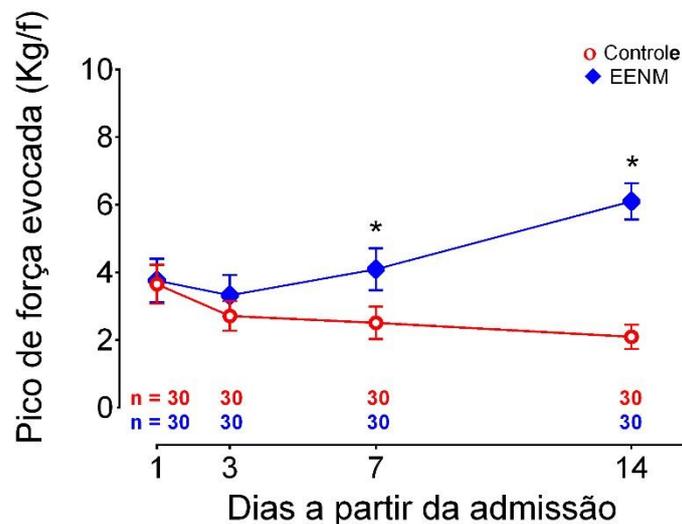
Notas: os gráficos à esquerda (A e C) mostram a eletrofisiologia neuromuscular do tibial anterior avaliada pelo teste de eletrodiagnóstico de estímulo. No lado direito (B e D), é apresentada a eletrofisiologia neuromuscular do reto femoral, avaliada com o mesmo teste.

EENM: estimulação elétrica neuromuscular; **DEN:** disfunção eletrofisiológica neuromuscular; **µs:** microssegundos; *: Interação Tempo × Grupo estatisticamente significativa no dia realçado. Este efeito foi analisado por ANOVA *Two Way* de medida repetida. #: diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na incidência de DEN analisada pelo teste exato de Fisher. A presença de DEN foi definida categoricamente por uma cronaxia ≥ 1000 µs. Uma análise de intenção de tratar foi realizada para todos os participantes randomizados.

4.3.3 Pico de força evocada

A comparação entre os grupos ao longo dos dias demonstrou uma interação estatisticamente significativa em favor da EENM [Interação Tempo \times Grupo ($F = 71,9$, $p < 0,0001$, $power = 0,99$, $\eta^2 = 0,55$)] (Figura 4). Comparando com a linha de base, os pacientes do grupo EENM apresentaram um aumento significativo do pico de força evocada a partir do sétimo dia, $p = 0,001$. No grupo EENM, ocorreu um aumento no pico de força evocada quando comparado o dia 1 ao dia 14, diferença média de 2,34 kg/f (IC 95%: 1,89 a 2,79), $p < 0,0001$. Por outro lado, o grupo controle apresentou um decréscimo significativo no pico de força evocada a partir do sétimo dia em comparação à linha de base, $p < 0,0001$. No grupo controle, o pico de força evocada diminuiu quando comparado o dia 1 ao dia 14, diferença média de -1,55 kg/f (IC 95%: -2,05 a -1,05), $p < 0,0001$. Diferenças entre os grupos foram detectadas a partir do sétimo dia, $p < 0,0001$.

Figura 4. Efeito do tempo de repouso e da EENM no pico de força evocada



Fonte: produção do próprio autor.

Notas: este gráfico apresenta o pico de força evocada no músculo reto femoral. O valor mais alto após três séries de estímulos elétricos é relatado. A contração foi desencadeada com duração e frequência de pulso de 400 μ s e 100 Hz, respectivamente, com amplitude de 69 mA e 3 segundos de tempo *on*. Dois eletrodos de eletrocardiograma foram colocados sobre os pontos motores do reto femoral.

EENM: estimulação elétrica neuromuscular; **Kg/f:** quilograma de força; *: Interação Tempo \times Grupo estatisticamente significativa no dia realçado. Este efeito foi analisado por ANOVA *Two Way* de medida repetida.

4.4 Resultados secundários

4.4.1 Análise das amostras de plasma

As citocinas plasmáticas (IGF-I; TGF- β , TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9) exibiram resultados menos precisos, com intervalos de confiança com valores muito amplos ou com efeitos triviais. Nós não conseguimos detectar nenhum efeito da restrição no leito e da EENM não sobre o IGF-I e o TGF- β , [Interação Tempo \times Grupo (F = 0,7 p = 0,6, *power* = 0,18, η^2 = 0,03)] e [Interação Tempo \times Grupo (F = 0,21 p = 0,9, *power* = 0,09, η^2 = 0,01)], respectivamente. As citocinas pró-inflamatórias tiveram os mesmos resultados: TNF- α [Interação Tempo \times Grupo (F = 2,3 p = 0,09, *power* = 0,55, η^2 = 0,13)]; IL-6 [Interação Tempo \times Grupo (F = 0,17 p = 0,92, *power* = 0,08, η^2 = 0,01)]; e IL-1 β [Interação Tempo \times Grupo (F = 1,4 p = 0,25, *power* = 0,35, η^2 = 0,07)].

Um efeito significativo foi demonstrado na MMP-2 ativa no décimo quarto dia [Interação Tempo \times Grupo (F = 5,1 p = 0,004, *power* = 0,9, η^2 = 0,24)]. Um efeito similar foi encontrado na MMP-9 ativa apenas no sétimo dia [Interação Tempo \times Grupo (F = 0,12 p = 0,000006, *power* = 0,99, η^2 = 0,43)]. Mais detalhes foram mostrados na Tabela 8.

4.4.2 Desfechos clínicos

Os pacientes do grupo controle permaneceram em ventilação mecânica por 15,5 dias [8,8-19] vs. 14 dias [8-18] no grupo EENM: diferença mediana de 1,5 dias, p = 0,65. O grupo EENM apresentou diferenças medianas menores no tempo de permanência na UTI (delta = -0,5 dia, p = 0,58) e no tempo de internação hospitalar (delta = -8 dias, p = 0,06), mas não foram detectadas diferenças estatísticas significativas. Mais detalhes estão apresentados na Tabela 9. Não foram detectadas diferenças na mortalidade na UTI.

Tabela 8. Efeito do tempo de repouso e da EENM durante 14 dias sobre marcadores bioquímicos em pacientes críticos

Marcadores Bioquímicos	Grupo	Tempo			
		Dia 1	Dia 3	Dia 7	Dia 14
IGF-I (ng/ml)	Controle	136 (113 a 160)	126 (92 a 159)	161 (118 a 205)	174 (148 a 201) ^a
	EENM	106 (83 a 130)	110 (74 a 146)	140 (90 a 191)	171 (123 a 219) ^a
TGF- β (ng/ml)	Controle	23 (15 a 30)	25 (22 a 29)	27 (18 a 35)	46 (37 a 55) ^a
	EENM	24 (16 a 32)	25 (18 a 32)	32 (22 a 41)	47 (33 a 62) ^a
TNF- α (ng/mL)	Controle	9 (8 a 10)	10 (9 a 11)	9 (7 a 10)	10 (9 a 11)
	EENM	11 (7 a 14)	9 (7 a 11)	8 (7 a 8)	9 (8 a 11)
IL-6 (ng/mL)	Controle	233 (70 a 396)	341 (75 a 606)	239 (-110 a 597)	67 (26 a 108) ^a
	EENM	188 (36 a 341)	405 (-54 a 864)	319 (-95 a 734)	134 (-30 a 298)
IL-1 β (ng/mL)	Controle	18 (17 a 18)	17 (17 a 18)	18 (17 a 18)	18 (17 a 18)
	EENM	18 (17 a 19)	18 (17 a 18)	17 (17 a 18)	17 (17 a 18)
MMP-2 Ativa (a.u.)	Controle	0,21 (0,13 a 0,29)	0,11(0,1 a 0,12)	0,11 (0,09 a 0,13)	0,1 (0,08 a 0,12) ^b
	EENM	0,10 (0,09 a 0,12)	0,10 (0,09 a 0,12)	0,08 (0,07 a 0,08)	0,08 (0,06 a 0,09) ^b
MMP-9 Ativa (a.u.)	Controle	0,11 (0,1 a 0,12)	0,11 (0,09 a 0,12)	0,06 (0,05 a 0,08) ^b	0,06 (0,05 a 0,07)
	EENM	0,09 (0,1 a 0,13)	0,08 (0,06 a 0,1)	0,05 (0,02 a 0,09) ^b	0,06 (0,05 a 0,07)

Fonte: produção do próprio autor.

Notas: os dados estão expressos em média e intervalo de confiança de 95%. **IGF-I:** fator de crescimento de insulina; **IL-1 β :** interleucina-1 beta; **IL-6:** interleucina-6; **EENM:** estimulação elétrica neuromuscular; **TGF- β :** fator de crescimento transformador beta; **TNF- α :** fator de necrose tumoral alfa; ^a: efeito estatisticamente significativo do tempo; ^b: Interação Tempo \times Grupo estatisticamente significativa. **MMP-2:** metaloproteinases da matriz 2; **MMP-9:** metaloproteinases da matriz 9; **a.u.:** unidades arbitrárias. Os dados foram analisados por meio do teste *ANOVA Two Way* de medida repetida.

Tabela 9. Desfechos Clínicos

Desfecho	Grupo		Valor de p	Tamanho do efeito
	Controle	EENM		
N	30	30	-	
Prevalência durante 14 dias, n (%)				
• Sepses	13 (43%)	16 (53%)	0.44	-
• Choque séptico	9 (30%)	10 (33%)	0.78	-
• Falência múltipla de órgãos	4 (13%)	6 (20%)	0.73	-
Tempo de VM, dias	15.5[8.8-19]	14[8-18]	0.65	0.1
Time de MV (Sobreviventes), dias	16 [9-19]	14 [12-18]	0.80	0.09
Tempo de internação na UTI, dias	19.5[12-27.3]	19[10-26]	0.58	0.28
Tempo de internação na UTI (sobreviventes), dias	20 [15-31]	23 [15-26]	0.98	0.2
Tempo de internação hospitalar, dias	42[20-56]	34[15-41.2]	0.06	0.5
Tempo de internação hospitalar (sobreviventes), dias	42 [23-53]	35 [23-44]	0.32	0.3
Mortalidade na UTI, n (%)	3(10%)	5 (17%)	0.71	-

Fonte: produção do próprio autor.

Notas: UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica.

Variáveis com distribuição paramétrica estão apresentadas em média e (intervalo de confiança de 95%) e as variáveis com distribuição não paramétricas estão apresentadas em mediana e [intervalo interquartil]. Os valores de P foram calculados pelo Teste T não pareado, pelo Teste do Chi-Quadrado ou pelo teste de Mann-Whitney de acordo com as características e distribuição de cada variável.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a adição de um protocolo clínico de EENM aos cuidados convencionais de fisioterapia foi eficaz para preservar a arquitetura muscular, diminuir a incidência de DEN e aumentar o pico de força evocada. Os benefícios da EENM na arquitetura muscular e na força foram detectados a partir do sétimo dia, enquanto o efeito da EENM na redução da DEN foi observado apenas a partir do décimo quarto dia de tratamento. Parece que o tempo necessário para a EENM produzir efeito é crucial para orientar a tomada de decisão nos tratamentos contra a atrofia e fraqueza muscular, bem como a DEN, em pacientes com TCE gravemente enfermos. O presente estudo foi o primeiro ensaio clínico a avaliar o efeito da EENM no pico de força evocada e na excitabilidade neuromuscular.

5.1 Arquitetura muscular

Nossos resultados estão de acordo com vários estudos prévios que demonstraram a eficácia da EENM na prevenção da atrofia muscular em pacientes críticos (7,57,58,91). Em um estudo com pacientes críticos com características clínicas semelhantes aos nossos, Hirose e col. (57) mostraram que a EENM reduziu a atrofia muscular em pacientes com alteração do nível de consciência. Esses autores aplicaram EENM por 42 dias e demonstraram resultados significativos na prevenção da atrofia muscular a partir do décimo quarto dia de tratamento, de acordo com nossos resultados (57).

A etiologia da admissão na UTI e o estado clínico estão fortemente relacionados à gravidade da perda muscular (12,92). Além disso, de acordo com o estudo de Strasser e col. (91), o efeito protetor da EENM sobre a massa muscular está correlacionado com a qualidade da contração muscular evocada (91). Esses autores compararam o efeito da contração muscular evocada máxima tolerável (~ qualidade tipo 5) com a contração muscular evocada visível (~ qualidade tipo 3). Seus resultados demonstraram uma redução na atrofia muscular apenas no grupo tratado com máxima contração muscular.

Alguns autores (10,14) vêm relatando dificuldades para alcançar contrações do tipo 5 em pacientes críticos e isso está relacionado a dois fatores: a excitabilidade neuromuscular dos pacientes e a capacidade dos dispositivos de eletroestimulação para tratar pacientes criticamente

enfermos. Os dispositivos disponíveis no mercado não foram concebidos para este tipo de cenário, além de não conseguirem entregar características de corrente eficazes para o tratamento, emitem radiação eletromagnética interferindo nos demais equipamentos eletroeletrônicos na UTI (i.e.: ventiladores, monitores, equipamentos de hemodiálise etc.). No presente estudo, foram realizados testes no eletroestimulador utilizado no intuito de garantir a

Interessantemente, alguns estudos não foram capazes de relatar os efeitos da EENM contra a atrofia muscular na fase aguda da doença crítica (12,60,64). Estes autores possivelmente utilizaram protocolos de EENM com intensidades mais baixas, pois relataram evocar apenas contração visível, ao invés de atingir a contração máxima, como recomendado para induzir hipertrofia muscular. Além disso, Poulsen e col. (12) recrutaram pacientes significativamente debilitados com choque séptico. Atualmente, não há evidências científicas de que estes pacientes tenham indicação para receber EENM (92).

5.2 Disfunção eletrofisiológica neuromuscular

Esse estudo demonstrou que a EENM reduziu a incidência de DEN. Os efeitos benéficos da EENM no tratamento da DEN podem ter sido provocados por melhorias na circulação neuromuscular e sistêmica (66,93). Este é um achado relevante impacta diretamente sobre o tratamento e está associado a melhores desfechos funcionais pós-alta hospitalar. Outros estudos demonstraram maior incidência de axonopatia no nervo fibular que inerva o tibial anterior. Nestes estudos, estas modificações foram avaliadas por meio de eletromiografia com eletrodo de agulha e biópsia muscular (94,95). As alterações da excitabilidade do nervo fibular parecem ser inevitáveis nos pacientes com polineuropatia (94). Uma possível explicação para esse fenômeno está relacionada com o seu comprimento, pois o nervo fibular é mais longo que outros nervos do corpo humano se tornando mais vulnerável ao déficit de energia causado por isquemia tecidual. A hipótese da falha bioenergética pode explicar a maior incidência de neuropatia neste nervo (31,94,95). A geração do potencial de ação neural e a integridade estrutural distal do axônio são criticamente dependentes do transporte axonal de proteínas e outras moléculas (96). Os axônios não são providos de maquinaria celular para os processos de biossíntese. Todos os nutrientes são sintetizados no corpo do neurônio e em seguida transportados para o seu destino final dentro do axônio (96). Este processo promove um gasto de energético considerável. Quando os neurônios não recebem nutrição adequada devido às

alterações na microcirculação, o transporte axonal pode falhar levando ao aparecimento de axonopatia (97).

Portanto, o presente estudo demonstrou que a aplicação da EENM em pacientes críticos é eficaz para diminuir a incidência e também tratar as DEN. Os valores de cronaxia nos dois músculos avaliados (reto femoral e tibial anterior) não se alteraram no grupo EENM ao longo dos 14 dias de seguimento, ao contrário dos resultados encontrados no grupo controle. A contração muscular evocada pela EENM aumenta a circulação sanguínea regional e isso pode melhorar a distribuição dos nutrientes em toda extensão do axônio reduzindo o aparecimento das axonopatia. A melhora no suprimento sanguíneo protege os neurônios e as miofibrilas contra a disóxia tecidual, considerada um importante mecanismo para induzir a degeneração axonal (33,93). A contração evocada a partir da EENM também proteger a maquinaria celular contra o desuso, mimetizando a contração muscular fisiológica (58,98). Porém, outros estudos são necessários para a avaliação desses marcadores, em especial, estudos com análises em nível bioquímico e molecular. É importante ainda enfatizar que a FA-UTI pode ocorrer independentemente da perda de massa muscular e não deve ser considerada sinônimo (99,100).

Routsis e col. (11), em um estudo muito importante, foram os primeiros a demonstrar a eficácia da EENM na prevenção da polineuropatia da doença crítica, embora sem relatar efeitos terapêuticos. Estes autores utilizaram um protocolo para evocar 150 contrações com uma amplitude de corrente ajustada para obter contração visível (tipo de qualidade de 3 a 4). Em seu estudo, a escala MRC de força foi utilizada para diagnosticar polineuropatia. No nosso estudo, a presença de DEN foi utilizada para diagnosticar a doença do nervo periférico, a qual é esperada em pacientes com polineuropatia (40).

Paternostro-Slugha e col. (44) mostraram que o TEDE é um excelente teste de triagem para detectar doença do nervo periférico com sensibilidade variando de 90 a 100% quando comparado à eletroneuromiografia com eletrodo de agulha. Na avaliação do TEDE, demonstramos uma prevalência de DEN de 17% no primeiro dia no grupo EENM e uma incidência de 10% no terceiro dia, embora nenhum caso tenha sido observado no 7º e no 14º dia. Portanto, nossos resultados mostram que o atual protocolo de EENM (cinquenta contrações evocadas máximas) não apenas previne, mas também trata a DEN. Assim, as diferenças no protocolo de EENM e nos métodos utilizados para detectar a polineuropatia podem explicar algumas discrepâncias entre os resultados de Routsis e col. (11) e os resultados do presente estudo.

5.3 Pico de força evocada

A força muscular é considerada um fator independente para mortalidade na UTI, tempo de internação, readmissão na UTI e incapacidade prolongada da função (9,59,101). O pico de força evocada parece ser particularmente vantajoso em relação à escala de força do MRC devido a uma maior sensibilidade para detectar alterações ao longo do tempo e a possibilidade de ser usada em pacientes inconscientes (80,82).

Embora o presente estudo não tenha detectado aumento na espessura do músculo RF, a EENM provocou um aumento significativo no pico de força evocada em comparação com o grupo controle. Esses achados corroboram os resultados anteriores, confirmando que curtos períodos de EENM podem aumentar a força muscular mesmo sem hipertrofia (102). Classicamente, tem sido demonstrado que o ganho de força muscular precede a hipertrofia (103,104). Agora é aceito que esses ganhos de força estejam predominantemente associados a adaptações neurais (105,106). É provável que estudos com protocolos de aplicação crônica (> 4 semanas) consiga demonstrar hipertrofia muscular, além do ganho de força nestes pacientes.

Em consonância, o conceito de que as adaptações neurais sejam as principais determinantes do ganho de força inicial foi reforçado com os resultados do presente estudo. Nós demonstramos níveis mais baixos de cronaxia (maior excitabilidade) no grupo EENM. A cronaxia foi usada para definir o nível de excitabilidade neuromuscular e os valores típicos variam de 60 a 200 μ s (31). Se a excitabilidade neuromuscular diminuir, os valores da cronaxia aumentam (31). É importante enfatizar que alguns eventos (como sepse e sedação) podem impactar na força muscular e devem ser considerados na interpretação dos nossos resultados de pico de força evocada (107). Entretanto, seja qual for o mecanismo subjacente relacionado ao ganho de força por meio da EENM, este é um tratamento eficaz em pacientes críticos (9). Isso pode levar a desfechos clínicos significativos em estudos com tempo de seguimento maior e número maior de participantes.

Recentemente, Fossat e col. (92) publicaram um estudo importante que avaliou o efeito da EENM e da cicloergometria sobre a força de pacientes críticos. Esses autores concluíram que a cicloergometria e EENM iniciados precocemente e adicionados à fisioterapia de rotina não aumentaram a força de acordo com a escala de força da MRC. Neste estudo, os autores realizaram EENM apenas no quadríceps femoral e os pacientes tiveram menos de seis dias de

sedação. Devido às diferenças nos protocolos e nas características dos pacientes, a comparação com o presente estudo é difícil. Entretanto, nossos resultados favoráveis à EENM podem ser atribuídos a algumas particularidades. Concordamos com estes autores que a adição precoce dos estímulos musculares pode ser ineficaz ou até prejudicial em pacientes debilitados com inflamação grave ou na fase catabólica (92). Isso explica parcialmente os resultados efetivos da EENM para evitar atrofia muscular em pacientes críticos crônicos e clinicamente estáveis em comparação com pacientes graves agudos mostrados por Gruther e col. (60). Isso também é reforçado pelos resultados ineficazes da EENM em pacientes com choque séptico, como demonstrado por Poulsen e col. (12).

No presente estudo, embora o protocolo de EENM tenha sido iniciado precocemente, nossos pacientes mais jovens do que os avaliados por Fossat e col. (92) (idade média de 30 vs. 65 anos), também apresentavam um melhor estado fisiológico (SAPS mediano de 40 vs. 47). Além disso, nossos pacientes estavam inconscientes durante os quatorze dias de intervenção e não puderam realizar exercícios ativos. Fossat e col. (92) realizaram exercícios passivos e ativos nos grupos controle e EENM. Portanto, nosso estudo controlou alguns vieses de tratamento, como preconizado por Reid e col. (108), comparando o efeito da EENM apenas com exercícios passivos. Foi demonstrado que exercícios passivos não aumentam o metabolismo muscular (109) e que a EENM tem um efeito significativo na captação de glicose e na produção de lactato que são estímulos potentes para melhorar o desempenho muscular (58,110). Portanto, é possível sugerir que a EENM seja escolhida ao invés de exercícios passivos para evitar fraqueza muscular em pacientes não cooperativos. Por fim, nossos diferentes resultados daqueles de Fossat e col. (92) em relação ao incremento de força também podem estar relacionado ao dispositivo usado para avaliar esse desfecho. Nosso dispositivo foi capaz de medir a força na linha de base e em todo o curso do tratamento, mesmo em pacientes sedados, sem o viés do efeito teto que ocorre com a escala MRC (92).

5.4 Análise das amostras de plasma e desfechos clínicos

A análise do efeito da EENM sobre as citocinas não gerou resultados claros. No entanto, esses dados preliminares podem apoiar futuros ensaios clínicos randomizados. Alguns estudos demonstraram o efeito da EENM na diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias

em outras populações, como voluntários saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (111,112). No entanto, no presente estudo a EENM não reduziu significativamente os níveis de citocinas inflamatórias. Esses resultados podem ser explicados por meio de vários fatores confundidores difíceis de serem controlados na UTI e intrínsecos ao processo de hospitalização. Procedimentos clínicos e cirúrgicos como hemodiálise, tomografia computadorizada com contraste, traqueostomia etc. são condições que podem impactar as análises bioquímicas das amostras de sangue (113,114).

Curiosamente, o presente estudo revelou níveis plasmáticos significativamente mais baixos de MMP-2 e MMP-9 no grupo EENM em comparação ao grupo controle. MMP-2 e 9 são proteinases secretadas que degradam as proteínas da matriz extracelular muscular e, portanto, desempenham um papel significativo na manutenção da força tênsil e da elasticidade dos tecidos musculoesqueléticos (115). Em acordo com o presente estudo, Nakagawa e col. (116) mostraram resultados semelhantes em um experimento em modelo animal. Esses autores realizaram EENM no músculo TA de ratos desnervados e os animais do grupo controle apresentaram valores mais altos de MMP-2. Assim, os níveis mais baixos de MMP plasmáticas no grupo EENM em nosso estudo podem estar associados a melhores resultados, como força, hipertrofia e excitabilidade muscular (117). É importante ressaltar que há escassez de dados nesse campo e não foram encontrados estudos que avaliassem a relação da atividade das metaloproteinases com a EENM em pacientes críticos. Por outro lado, Simon e col. (118) demonstraram em um estudo observacional que os níveis plasmáticos de MMP-9 preveem a mortalidade na UTI após TCE. As MMP-9 podem degradar a matriz cerebrovascular, levando à ruptura da barreira hematoencefálica e aumentos no edema cerebral o que piora o prognóstico destes pacientes. A avaliação do efeito da EENM na MMP-9 e seu efeito na ruptura da barreira hematoencefálica não foi o objetivo do nosso estudo; no entanto, a redução da MMP-9 provocada pela EENM não produziu efeitos significativos nas taxas de mortalidade em nosso estudo. Esse efeito causal deve ser melhor analisado em pesquisas futuras.

Apesar do efeito significativo da EENM nos resultados funcionais (arquitetura muscular, DEN e pico de força evocada), não foi encontrado impacto estatisticamente significativo nos desfechos clínicos: tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e taxa de mortalidade na UTI. No presente estudo a redução mediana no tempo de permanência na UTI e no hospital, entre os sobreviventes, foi de 3 e 7 dias e respectivamente. Esses resultados podem estar associados ao tamanho amostral insuficiente para detectar uma

diferença estatística para esses resultados secundários. Por exemplo, um estudo retrospectivo com um grande tamanho amostral (1.118 pacientes neurocríticos) demonstrou o impacto significativo da reabilitação precoce para encurtar a permanência na UTI e no hospital, com uma diferença média de apenas 0,7 e 2,7 dias, respectivamente (119).

5.5 Limitações do estudo

Não foi possível realizar um acompanhamento dos resultados primários, conforme indicado nas diretrizes do CONSORT. Não foi avaliada a atrofia muscular utilizando a área de secção transversa por ultrassonografia. É possível que nossos resultados tenham subestimado a atrofia muscular e uma redução na correlação estatística com qualquer um dos resultados, conforme descrito recentemente (120). No entanto, apesar da maior sensibilidade da área de secção transversa para medir a perda muscular em relação à medida espessura, conseguimos detectar diferenças estatísticas significativas com excelente confiabilidade. Além disso, embora o avaliador estivesse cego para os grupos, alguns profissionais da equipe de fisioterapia estavam cientes da alocação do estudo. Finalmente, o pequeno tamanho amostral não permitiu a avaliação dos efeitos da EENM nos desfechos secundários.

6. CONCLUSÃO

A adição da EENM à fisioterapia convencional foi eficaz para reduzir a atrofia muscular, a incidência de disfunção eletrofisiológica neuromuscular e a fraqueza muscular em pacientes com TCE gravemente enfermos. Foram necessários pelo menos sete dias de EENM para obter os primeiros resultados significativos. Estudos adicionais são necessários para definir a prescrição ótima da EENM (parâmetros, número de contrações, regularidade da terapia e duração do tratamento). Além disso, futuros estudos multicêntricos devem incluir um número apropriado de participantes para entender melhor o efeito da EENM nos desfechos clínicos. Esses estudos também devem avaliar a maior utilidade clínica da EENM, como o efeito no custo efetividade, mortalidade na UTI, tempo de permanência na UTI, qualidade de vida e todos os domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) após a alta hospitalar.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Jan;19(1):274.
2. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1801–13.
3. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2238–43.
4. Morris PE, Herridge MS. Early intensive care unit mobility: future directions. *Crit Care Clin*. 2007 Jan;23(1):97–110.
5. Bouletreau P, Patricot MC, Saudin F, Guiraud M, Mathian B. Effects of intermittent electrical stimulations on muscle catabolism in intensive care patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 1987 Jan;11(6):552–5.
6. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest*. 2003 Jul;124(1):292–6.
7. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care*. 2009 Jan;13(5):R161.
8. Parry SM, Berney S, Granger CL, Koopman R, El-Ansary D, Denehy L. Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2406–18.
9. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, Nanas S. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Med*. 2013 Jan;11:137.
10. Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, Meyfroidt G, Langer D, Gosselink R. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):1082–8.
11. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a

- randomized parallel intervention trial. *Crit Care*. 2010 Jan;14(2):R74.
12. Poulsen JB, Møller K, Jensen C V, Weisdorf S, Kehlet H, Perner A. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2011 Mar;39(3):456–61.
 13. Silva PE, Babault N, Mazullo JB, Oliveira TP, Lemos BL, Carvalho VO, et al. Safety and feasibility of a neuromuscular electrical stimulation chronaxie-based protocol in critical ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2017;37:141–8.
 14. Rodriguez PO, Setten M, Maskin LP, Bonelli I, Vidomlansky SR, Attie S, et al. Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: Protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *J Crit Care*. 2011 Jun 27;27(3):1–8.
 15. Sachetti A, Pilau J, Durigan JLQ, Dias AS, Silva PE. Application of electrodiagnostic technique in critically ill patients: a systematic review. *Clin Biomed Res*. 2019;39(3):244–50.
 16. de Carvalho KL, Silva PE, Castro J, Babault N, Durigan JLQ, de Cássia Marqueti R. Height, Weight, and Age Predict Quadriceps Tendon Length and Thickness in Skeletally Immature Patients: Letter to the Editor. *Am J Sport Med*. 2017 Jul;45(9):NP26.
 17. de Araujo AET, Silva PE, Carvalho KL de, Fachin-Martins E, Babault N, Durigan JLQ. Intra- and inter-raters reliability and agreement of stimulus electrodiagnostic tests with two different electrodes in sedated critically ill patients. *Phys Ther Theory Pract*. 2019;1–10.
 18. Castro J, Livino de Carvalho K, Silva PE, Fachin-Martins E, Babault N, Marqueti R de C, et al. Intra- and inter-rater reproducibility of ultrasound imaging of patellar and quadriceps tendons in critically ill patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 31];14(6):e0219057. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31247020>
 19. Krishnamoorthy V, Vavilala MS, Mills B, Rowhani-Rahbar A. Demographic and clinical risk factors associated with hospital mortality after isolated severe traumatic brain injury: a cohort study. *J Intensive Care*. 2015 Dec 10;3(1):46.
 20. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Apr 5];7(8):728–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208701649>

21. Luciana de Souza Pinto Alvarenga Rossi, Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz, Márcio Miranda Batista, Simone dos Santos Barreto TL dos S de S. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Traumatismo Cranioencefálico. Vol. 1, Ministério da Saúde. 2015. 13–32 p.
22. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Sep 18];21(5):375–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983222>
23. Bruns J, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Sep 22];44 Suppl 1:2–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511388>
24. Souza LC De, Faleiro RM, Miranda S De. EPIDEMIOLOGIA DO TRAUMATISMO. 2017;53(2):15–22.
25. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir*. 2015 Oct;157(10):1683–96.
26. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016 Dec 27;4(1):29.
27. Lopes MCBT, Whitaker IY. Measuring trauma severity using the 1998 and 2005 revisions of the Abbreviated Injury Scale. *Rev da Esc Enferm*. 2014;48(4):641–8.
28. Copes Wayne S., Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast S l., Bain LW. The Injury Severity Score Revisited. *J Trauma*. 1988;28(1):69–77.
29. Gennari TD, Koizumi MS. Determination of the trauma severity level by means of injury severity score. *Rev Saúde Pública*. 1995;29(5):333–41.
30. Rating the Severity of Tissue Damage: I. The Abbreviated Scale. *JAMA*. 1971 Jan 11;215(2):277–80.
31. Silva PE, Maldaner V, Vieira L, de Carvalho KL, Gomes H, Melo P, et al. Neuromuscular electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically-ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study. *J Crit Care*. 2018 Apr 19;44:87–94.
32. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.
33. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified

- electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*. 2007;11(1):R11.
34. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859–67.
 35. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1421–5.
 36. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1699–713.
 37. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med*. 1998 Aug;24(8):801–7.
 38. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med*. 1996 Sep;22(9):849–55.
 39. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):63–8.
 40. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve*. 2013 Mar;47(3):452–63.
 41. Moss M, Yang M, Macht M, Sottile P, Gray L, McNulty M, et al. Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Oct 16];40(5):683–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623137>
 42. Wieske L, Verhamme C, Witteveen E, Bouwes A, Dettling-Ihnenfeldt DS, van der Schaaf M, et al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Early Electrophysiological Recordings for ICU-Acquired Weakness: An Observational Cohort Study. *Neurocrit Care* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2014 Nov 29]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403763>
 43. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit*

- Care [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2015 Oct 11];30(5):1151.e9-1151.e14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211979>
44. Paternostro-Sluga T, Schuhfried O, Vacariu G, Lang T, Fialka-Moser V. Chronaxie and accommodation index in the diagnosis of muscle denervation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Apr;81(4):253–60.
 45. Schuhfried O, Kollmann C, Paternostro-Sluga T. Excitability of chronic hemiparetic muscles: determination of chronaxie values and strength-duration curves and its implication in functional electrical stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2005 Mar;13(1):105–9.
 46. Kiernan MC, Burke D, Andersen K V, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* [Internet]. 2000 Mar [cited 2015 Oct 31];23(3):399–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679717>
 47. Clarissa C, Salisbury L, Rodgers S, Kean S. Early mobilisation in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities. *J Intensive Care.* 2019 Dec 17;7(1):3.
 48. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10 Suppl):S299–308.
 49. Witteveen E, Wieske L, van der Poll T, van der Schaaf M, van Schaik IN, Schultz MJ, et al. Increased Early Systemic Inflammation in ICU-Acquired Weakness; A Prospective Observational Cohort Study*. *Crit Care Med.* 2017 Jun;45(6):972–9.
 50. Vieira Ramos G, Pinheiro CM, Messa SP, Delfino GB, Marqueti R de C, Salvini T de F, et al. Cryotherapy Reduces Inflammatory Response Without Altering Muscle Regeneration Process and Extracellular Matrix Remodeling of Rat Muscle. *Sci Rep.* 2016 Jan 4;6(1):18525.
 51. Salvini TF, Durigan JLQ, Peviani SM, Russo TL. Effects of electrical stimulation and stretching on the adaptation of denervated skeletal muscle: implications for physical therapy. *Rev Bras Fisioter.* 2012 Jun;16(3):175–83.
 52. Latronico N. Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man's land? No, it is our land! *Intensive Care Med.* 2016 Nov 8;42(11):1790–3.
 53. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity

- is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):139–45.
54. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1874–82.
 55. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008 Jul;34(7):1188–99.
 56. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Sep;110(2):223–34.
 57. Hirose T, Shiozaki T, Shimizu K, Mouri T, Noguchi K, Ohnishi M, et al. The effect of electrical muscle stimulation on the prevention of disuse muscle atrophy in patients with consciousness disturbance in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):536.e1-7.
 58. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, et al. Critical Illness Myopathy and GLUT4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):387–96.
 59. Burke D, Gorman E, Stokes D, Lennon O. An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2014;1–14.
 60. Gruther W, Kainberger F, Fialka-Moser V, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Spiss C, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle layer thickness of knee extensor muscles in intensive care unit patients: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2010 Jun;42(6):593–7.
 61. Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, Tripodaki E-S, Apostolou K, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pr*. 2012 Jan;2012:432752.
 62. Falavigna LF, Silva MG, Freitas AL, Silva PF, Paiva Junior MD, de Castro CM, et al. Effects of electrical muscle stimulation early in the quadriceps and tibialis anterior muscle of critically ill patients. *Physiother Theory Pr*. 2014/01/01. 2014;30(4):223–8.

63. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, Ciesla ND, Brower RG, Palmer JB, et al. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care*. 2015 Feb;30(1):32–9.
64. Fischer A, Spiegl M, Altmann K, Winkler A, Salamon A, Themessl-Huber M, et al. Muscle mass, strength and functional outcomes in critically ill patients after cardiothoracic surgery: does neuromuscular electrical stimulation help? The Catastim 2 randomized controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2016 Feb 1];20(1):30. Available from: <http://ccforum.com/content/20/1/30>
65. Dall'Acqua AM, Sachetti A, Santos LJ, Lemos FA, Bianchi T, Naue WS, et al. Use of neuromuscular electrical stimulation to preserve the thickness of abdominal and chest muscles of critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Rehabil Med*. 2017 Jan 19;49(1):40–8.
66. Ojima M, Takegawa R, Hirose T, Ohnishi M, Shiozaki T, Shimazu T. Hemodynamic effects of electrical muscle stimulation in the prophylaxis of deep vein thrombosis for intensive care unit patients: a randomized trial. *J Intensive Care*. 2017 Dec 13;5(1):9.
67. Leite MA, Osaku EF, Albert J, Costa CRL de M, Garcia AM, Czapienski F do N, et al. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation of the Quadriceps and Diaphragm in Critically Ill Patients: A Pilot Study. *Crit Care Res Pr* [Internet]. 2018;2018:4298583. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123586>
68. Koutsoumpa E, Makris D, Theochari A, Bagka D, Stathakis S, Manoulakas E, et al. Effect of transcutaneous electrical neuromuscular stimulation on myopathy in intensive care patients. *Am J Crit Care*. 2018 Nov 1;27(6):495–503.
69. Dos Santos FV, Cipriano G, Vieira L, Güntzel Chiappa AM, Cipriano GBF, Vieira P, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pr* [Internet]. 2018 Oct 15;1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321084>
70. Nakamura K, Kihata A, Naraba H, Kanda N, Takahashi Y, Sonoo T, et al. Efficacy of belt electrode skeletal muscle electrical stimulation on reducing the rate of muscle volume loss in critically ill patients: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2019 Oct 3;51(9):705–11.

71. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, et al. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019 May;33(5):875–84.
72. Chen Y-H, Hsiao H-F, Li L-F, Chen N-H, Huang C-C. Effects of Electrical Muscle Stimulation in Subjects Undergoing Prolonged Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2019 Mar;64(3):262–71.
73. McCaughey EJ, Jonkman AH, Boswell-Ruys CL, McBain RA, Bye EA, Hudson AL, et al. Abdominal functional electrical stimulation to assist ventilator weaning in critical illness: a double-blinded, randomised, sham-controlled pilot study. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):261. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340846>
74. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018 Dec 2;6(1):7.
75. Katsogianni A, Vasileiadis I, Petrocheilou G, Patsaki E, Sidiras G, Nanas S, et al. Effect of Different Neuromuscular Electrical Stimulation Protocols on Muscle Mass in Intensive Care Unit Patients: A Pilot Study. *Heal Sci J*. 2019;13(3):1–7.
76. Maffiuletti NA, Minetto MA, Farina D, Bottinelli R. Electrical stimulation for neuromuscular testing and training: state-of-the art and unresolved issues. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Oct;111(10):2391–7.
77. Dow DE, Cederna PS, Hassett CA, Kostrominova TY, Faulkner JA, Dennis RG. Number of contractions to maintain mass and force of a denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2004 Jul;30(1):77–86.
78. Rozenberg D, Martelli V, Vieira L, Orchanian-Cheff A, Keshwani N, Singer LG, et al. Utilization of non-invasive imaging tools for assessment of peripheral skeletal muscle size and composition in chronic lung disease: A systematic review. *Respir Med* [Internet]. 2017;131:125–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947019>
79. Kleyweg RP, Van Der Meché FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103–9.

80. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, et al. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2012 Jan;45(1):18–25.
81. Connolly B, Maddocks M, MacBean V, Bernal W, Hart N, Hopkins P, et al. Nonvolitional assessment of tibialis anterior force and architecture during critical illness. *Muscle Nerve*. 2017 Dec 20;
82. Laghi F, Khan N, Schnell T, Aleksonis D, Hammond K, Shaikh H, et al. New device for nonvolitional evaluation of quadriceps force in ventilated patients. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):784–91.
83. De Oliveira PFA, Durigan JLQ, Modesto KAG, Bottaro M, Babault N. Neuromuscular fatigue after low- and medium-frequency electrical stimulation in healthy adults. *Muscle Nerve* [Internet]. 2018 Aug;58(2):293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29687898>
84. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014 Mar 7;348(mar07 3):g1687.
85. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med*. 2017 Jul 4;167(1):40–7.
86. Botter A, Oprandi G, Lanfranco F, Allasia S, Maffiuletti NA, Minetto MA. Atlas of the muscle motor points for the lower limb: implications for electrical stimulation procedures and electrode positioning. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Oct;111(10):2461–71.
87. Arts IMP, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010 Jan;41(1):32–41.
88. Abramoff M, Magalhaes P, Ram S. Image processing with ImageJ. *Biophot Int*. 2004;11(7):36–42.
89. Kannus P. Relationship between Peak Torque and Angle-Specific Torques in an Isokinetic Contraction of Normal and Laterally Unstable Knees. *J Orthop Sport Phys Ther*. 1991 Feb;13(2):89–94.
90. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 567 p.

91. Strasser EM, Stättner S, Karner J, Klimpfinger M, Freynhofer M, Zaller V, et al. Neuromuscular electrical stimulation reduces skeletal muscle protein degradation and stimulates insulin-like growth factors in an age- and current-dependent manner: a randomized, controlled clinical trial in major abdominal surgical patients. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):738–43.
92. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, et al. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(4):368–78.
93. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, Mitsiou G, Stefanou C, Patsaki I, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2013 Dec 19;3(1):39.
94. Bolton CF. Neuromuscular conditions in the intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 Sep [cited 2015 Nov 5];22(9):841–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8905413>
95. Brown A. Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective. *J Cell Biol* [Internet]. 2003 Mar 17 [cited 2015 Nov 5];160(6):817–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2173776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
96. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive Care Unit–acquired Weakness. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2017 Jan 27];187(3):238–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204256>
97. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Oct 11];17(5):R227. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4057413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Russo TL, Peviani SM, Freria CM, Gigo-Benato D, Geuna S, Salvini TF. Electrical stimulation based on chronaxie reduces atrogen-1 and myoD gene expressions in denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2007 Jan;35(1):87–97.
99. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al.

- Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Nov 2];40(3):185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292919>
100. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchearu Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax* [Internet]. 2009 May [cited 2015 Aug 27];64(5):418–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19158125>
 101. Brown SES, Ratcliffe SJ, Kahn JM, Halpern SD. The Epidemiology of Intensive Care Unit Readmissions in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 26;185(9):955–64.
 102. Pichon F, Chatard JC, Martin A, Cometti G. Electrical stimulation and swimming performance. *Med Sci Sport Exerc*. 1995 Dec;27(12):1671–6.
 103. Kumagai K, Ohno I, Okada S, Ohkawara Y, Suzuki K, Shinya T, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases prevents allergen-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2016 Dec 2];162(7):4212–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201949>
 104. Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. *Muscle Nerve* [Internet]. 2004 Feb [cited 2016 Dec 2];29(2):191–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.10529>
 105. Enoka RM. Muscle strength and its development. New perspectives. *Sport Med*. 1988 Sep;6(3):146–68.
 106. Colson S, Martin A, Van Hoecke J. Re-Examination of Training Effects by Electrostimulation in the Human Elbow Musculoskeletal System. *Int J Sport Med*. 2000 May;21(4):281–8.
 107. Vivodtzev I, Devost A-A, Saey D, Villeneuve S, Boilard G, Gagnon P, et al. Severe and early quadriceps weakness in mechanically ventilated patients. *Crit Care* . 2014 May 23;18(3):431.
 108. Reid JC, Unger J, McCaskell D, Childerhose L, Zorko DJ, Kho ME. Physical rehabilitation interventions in the intensive care unit: a scoping review of 117 studies. *J Intensive Care*. 2018 Dec 7;6(1):80.
 109. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated

- and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. *Crit Care* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2019 Mar 12];22(1):110. Available from:
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2030-0>
110. Gojda J, Waldauf P, Hrušková N, Blahutová B, Krajčová A, Urban T, et al. Lactate production without hypoxia in skeletal muscle during electrical cycling: Crossover study of femoral venous-arterial differences in healthy volunteers. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3):e0200228.
 111. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* . 2006 Aug 28;13(4):592–7.
 112. Truong AD, Kho ME, Brower RG, Feldman DR, Colantuoni E, Needham DM. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017 May;37(3):255-62.
 113. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1408–16.
 114. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):325–32.
 115. Peviani SM, Russo TL, Durigan JLQ, Vieira BS, Pinheiro CM, Galassi MS, et al. Stretching and electrical stimulation regulate the metalloproteinase-2 in rat denervated skeletal muscle. *Neurol Res*. 2010 Oct;32(8):891–6.
 116. Nakagawa K, Tamaki H, Hayao K, Yotani K, Ogita F, Yamamoto N, et al. Electrical Stimulation of Denervated Rat Skeletal Muscle Retards Capillary and Muscle Loss in Early Stages of Disuse Atrophy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5695217.
 117. Chen X, Li Y. Role of matrix metalloproteinases in skeletal muscle: migration, differentiation, regeneration and fibrosis. *Cell Adh Migr*. 2009;3(4):337–41.
 118. Simon D, Evaldt J, Nabinger DD, Fontana MF, Klein MG, do Amaral Gomes J, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels predict intensive care unit mortality early after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2017 Feb 23;31(3):390–5.
 119. Hester JM, Guin PR, Danek GD, Thomas JR, Titsworth WL, Reed RK, et al. The

- Economic and Clinical Impact of Sustained Use of a Progressive Mobility Program in a Neuro-ICU. *Crit Care Med.* 2017 Jun;45(6):1037–44.
120. Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, Anderson BJ, Khoury V, Shashaty MG, et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: Muscle area superior to thickness. *J Crit Care.* 2018 Oct;47:324–30.

8. ANEXO

8.1 Anexo I – Patente de um novo eletroestimulador



08/12/2017 870170095835
14:22
29409161709153023

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 026510 2

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/CENTRO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 00038174000143

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Órgão Público

Endereço: CENTRO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, EDIFÍCIO CDT, ASA NORTE

Cidade: Brasília

Estado: DF

CEP: 70904-970

País: Brasil

Telefone: (61)3107-4100/4128

Fax: (61)3107-4136

Email: nupitec@cdt.unb.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/12/2017 às 14:22, Petição 870170095835

Depositante 2 de 2

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 17217985000104

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Avenida Antonio Carlos, n° 6627, Pampulha

Cidade: Belo Horizonte

Estado: MG

CEP: 31270-901

País: BRASIL

Telefone: (31) 340 94774

Fax:

Email: patentes@ctit.ufmg.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/12/2017 às 14:22, Petição 870170095835

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO PARA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DE LONGA DURAÇÃO MULTICANAIS COM RECALIBRAÇÃO POR MEIO DE BIOFEEDBACK

Resumo:

Figura a publicar: 1

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/12/2017 às 14:22, Petição 870170095835

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 5**Nome:** ANTÔNIO PADILHA LANARI BÓ**CPF:****Nacionalidade:****Qualificação Física:****Endereço:****Cidade:****Estado:****CEP:****País:****Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 5****Nome:** JOÃO LUIZ QUAGLIOTI DURIGAN**CPF:****Nacionalidade:****Qualificação Física:****Endereço:****Cidade:****Estado:****CEP:****País:****Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 5**

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/12/2017 às 14:22, Petição 870170095835

Nome: HENRIQUE RESENDE MARTINS

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 4 de 5

Nome: PAULO EUGÊNIO OLIVEIRA DE SOUZA E SILVA

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 5 de 5

Nome: MIGUEL EDUARDO GUTIERREZ PAREDES

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	2017-12-08 - Relatório Descritivo - Estimulador Muscular - Final.pdf
Reivindicação	2017-12-08 - Reivindicações - Estimulador Muscular - Final.pdf
Desenho	2017-12-08 - Figuras - Estimulador Muscular - Final.pdf
Resumo	2017-12-08 - Resumo - Estimulador Muscular - Final.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU - Comprovante - 75-0914 - Estimulador.pdf
Estatuto da UnB	Estatuto da UnB - 2013 - Livreto.pdf
Procuração	Procuração - UFMG.pdf
Estatuto UFMG	Estatuto · Universidade Federal de Minas Gerais.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/12/2017 às 14:22, Petição 870170095835

8.2 Anexo II – Prêmio do SIFR 2018



8.3 Anexo III – Patente da plataforma de força



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 022031 1

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/CENTRO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 00038174000143

Nacionalidade: Brasileira

Endereço: CENTRO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, EDIFÍCIO CDT, ASA NORTE

Cidade: Brasília

Estado: DF

CEP: 70904-970

País: Brasil

Telefone: (61)3107-4100/4128

Fax: (61)3107-4136

Email: nupitec@cdt.unb.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

Depositante 2 de 2**Nome ou Razão Social:** FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica**CPF/CNPJ:** 04287092000193**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa**Endereço:** SMHN QUADRA 501, BLOCO A**Cidade:** Brasília**Estado:** DF**CEP:** 70710-100**País:** BRASIL**Telefone:** (61) 332 69300**Fax:****Email:** projurfepecs@gmail.com**Dados do Pedido**

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE FORÇA E TORQUE EM MEMBROS INFERIORES
Resumo:

n

r

r

Figura a publicar:

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 7**Nome:** JOÃO LUIZ QUAGLIOTI DURIGAN**CPF:****Nacionalidade:****Qualificação Física:****Endereço:****Cidade:****Estado:****CEP:****País:****Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 7****Nome:** GERSON CIPRIANO JUNIOR**CPF:****Nacionalidade:****Qualificação Física:****Endereço:****Cidade:****Estado:****CEP:****País:****Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 7**

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

Nome: MARCELINO MONTEIRO DE ANDRADE

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 4 de 7

Nome: VINICIUS ZACARIAS MALDANER DA SILVA

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 5 de 7

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

Nome: JEFERSON ANDRIS LIMA LOPES

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 6 de 7

Nome: NATÁLIA LUCÍLIA PINTO

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 7 de 7

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

Nome: PAULO EUGÊNIO OLIVEIRA DE SOUZA E SILVA

CPF:

Nacionalidade:

Qualificação Física:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

País:

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	Relatório - Plataforma para medição de força - FINAL.pdf
Reivindicação	Reivindicações - Plataforma para medição de força - FINAL.pdf
Desenho	Figuras - Plataforma para medição de força - FINAL.pdf
Resumo	Resumo - Plataforma para medição de força - FINAL.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU - Comprovante - Dispositivo para Medição de Força.pdf
Contrato Social	Estatuto da UnB - 2013.pdf
Procuração	Procuração - FEPECS.pdf
Contrato Social	Estatuto FEPECS.pdf
Cartão CNPJ - FEPECS	CNPJ - FEPECS.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

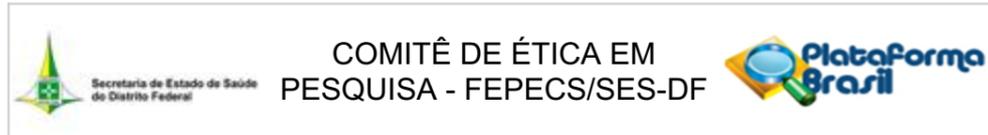
Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 11/10/2017 às 17:52, Petição 870170077894

8.4 Anexo IV – Aprovação do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estimulação Elétrica Neuromuscular em Pacientes Internados na Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisador: Paulo Eugênio Oliveira de Souza e Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45113515.0.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF
CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.107.517

Data da Relatoria: 15/06/2015

Apresentação do Projeto:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Recomendações:

Inalterado em relação Parecer Consubstanciado do dia 25/05/2015 do CEP/FEPECS/SES/DF.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

*Pendências solicitadas atendidas.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.107.517

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 15 de Junho de 2015

Assinado por:

**Helio Bergo
(Coordenador)**

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

8.5 Anexo V – Normas para publicação na revista – *Journal of Intensive Care*

Criteria - <https://jintensivecare.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research>

Journal of Intensive Care strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's information on recommended repositories.

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.: "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review" or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports list the full names and institutional addresses for all authors if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

Background: the context and purpose of the study

Methods: how the study was performed and statistical tests used

Results: the main findings

Conclusions: brief summary and potential implications

Trial registration: If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include: the aim, design and setting of the study the characteristics of participants or description of materials a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate.

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

Ethics approval and consent to participate

Consent for publication

Availability of data and materials

Competing interests

Funding

Authors' contributions

Acknowledgements

Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must: include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived) include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate Studies involving animals must include a statement on ethics approval and for experimental studies involving client-owned animals, authors must also include a statement on informed consent from the client or owner. See our editorial policies for more information. If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication. You can use your institutional consent form or our consent form if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication). See our editorial policies for more information on consent for publication. If your manuscript does not contain data from any individual person, please state "Not applicable" in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an 'Availability of data and materials' statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section. **See our** editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office. Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section. If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies. Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials. Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section. See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria. If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Footnotes

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

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below. See our editorial policies for author guidance on good citation practice Example reference style: Smith JJ. The world of science. Am J Sci. 1999;36: 234-5.

Figures, tables and additional files

See General formatting guidelines for information on how to format figures, tables and additional files.

8.6 Anexo VI – Manuscrito publicado a partir da tese

Silva et al. *Journal of Intensive Care* (2019) 7:59
<https://doi.org/10.1186/s40560-019-0417-x>

Journal of Intensive Care

RESEARCH

Open Access

Neuromuscular electrical stimulation in critically ill traumatic brain injury patients attenuates muscle atrophy, neurophysiological disorders, and weakness: a randomized controlled trial



Paulo Eugênio Silva^{1,2*}, Rita de Cássia Marqueti³, Karina Livino-de-Carvalho⁴, Amaro Eduardo Tavares de Araujo², Joana Castro², Vinicius Maldaner da Silva⁵, Luciana Vieira⁶, Vinicius Carolino Souza⁷, Lucas Ogura Dantas⁸, Gerson Cipriano Jr³, Otávio Tolêdo Nóbrega^{1,7,9}, Nicolas Babault¹⁰ and Joao Luiz Quagliotti Durigan³

Abstract

Background: Critically ill traumatic brain injury (TBI) patients experience extensive muscle damage during their stay in the intensive care unit. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) has been considered a promising treatment to reduce the functional and clinical impacts of this. However, the time needed for NMES to produce effects over the muscles is still unclear. This study primarily aimed to assess the time needed and effects of an NMES protocol on muscle architecture, neuromuscular electrophysiological disorder (NED), and muscle strength, and secondarily, to evaluate the effects on plasma systemic inflammation, catabolic responses, and clinical outcomes.

Methods: We performed a randomized clinical trial in critically ill TBI patients. The control group received only conventional physiotherapy, while the NMES group additionally underwent daily NMES for 14 days in the lower limb muscles. Participants were assessed at baseline and on days 3, 7, and 14 of their stay in the intensive care unit. The primary outcomes were assessed with muscle ultrasound, neuromuscular electrophysiology, and evoked peak force, and the secondary outcomes with plasma cytokines, matrix metalloproteinases, and clinical outcomes.

Results: Sixty participants were randomized, and twenty completed the trial from each group. After 14 days, the control group presented a significant reduction in muscle thickness of tibialis anterior and rectus femoris, mean of -0.33 mm (-14%) and -0.49 mm (-21%), $p < 0.0001$, respectively, while muscle thickness was preserved in the NMES group. The control group presented a higher incidence of NED: 47% vs. 0% in the NMES group, $p < 0.0001$, risk ratio of 16, and the NMES group demonstrated an increase in the evoked peak force (2.34 kg/f, $p < 0.0001$), in contrast to the control group (-1.55 kg/f, $p < 0.0001$). The time needed for the NMES protocol to prevent muscle architecture disorders and treat weakness was at least 7 days, and 14 days to treat NED. The secondary outcomes exhibited less precise results, with confidence intervals that spanned worthwhile or trivial effects.

(Continued on next page)

* Correspondence: pauloeugenio.bsb@gmail.com

¹Health Sciences and Technologies PhD Program, University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil

²Physical Therapy Division, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasilia, DF, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.