

Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR  
SOBRE O METABORREFLEXO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO**

Aline Chagastelles Pinto de Macedo

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências

Cardiovasculares

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR  
SOBRE O METABORREFLEXO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO**

Autora: Aline Chagastelles Pinto de Macedo

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz D'Agord Schaan

Co-orientadora: Profa. Dra. Graciele Sbruzzi

*Dissertação submetida como requisito  
para a obtenção do grau de Mestre ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Área de  
concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre, 2016

Dedico aos meus pais e irmãos - maiores incentivadores na busca pelo conhecimento e realização pessoal, à minha família que sempre me apoiou nesta caminhada - em especial àquela que me apresentou o mundo da pesquisa. E, especialmente aos professores e educadores - que me fizeram crer que a educação pode mudar.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, em primeiro lugar, por me terem dado a melhor educação e valores, e que estiveram sempre me ensinando, apoiando e incentivando na busca da minha realização pessoal e profissional, independente de qualquer outro fator. À minha mãe, maior incentivadora da busca pelo conhecimento, aprimoramento e educação, incansável em ajudar nas horas mais difíceis e em tentar fazer da nossa única chance de conviver: dar certo. Mãe, agradeço muito o apoio e o amor incondicional. Ao meu pai, que onde quer que estivesse: longe ou bem perto, nunca me deixou faltar nada, em especial amor. Sempre confiante e apoiador para que tudo desse certo, obrigada meu melhor e sempre amigo, Pai. Aos meus irmãos e cunhada que compreenderam, por muitas vezes, a minha ausência e o meu egoísmo durante esta etapa de intensa dedicação, e mesmo assim sempre estiveram prontos para me oferecer carinho e apoio. Enfim, vocês que muitas vezes renunciaram dos seus afazeres e sonhos para que eu pudesse realizar o meu, compartilho a alegria deste momento.

À todos os meus familiares, primos, tios e as avós mais maravilhosas do mundo. “Quando não souberes para onde ir, olha para trás e sabe pelo menos de onde vens” (Provérbio africano), assim defino todo o orgulho que tenho de levar estes sobrenomes. Agradecimento especial a minha avó materna por me receber sempre de portas e coração abertos nos momentos mais difíceis. E também a Tia Luisa, quem me apresentou esta “coisa” chamada pesquisa, a qual eu tenho paixão de trabalhar.

Aos irmãos que Deus colocou em minha vida e escolhi para conviver: Ariane de Lima. Amiga-irmã desde sempre e para sempre que nem a distância ou o trabalho nos separam. Dentre estes está também a família LaFiex: em especial Andressa, juntas desde o início nas mais difíceis tarefas de execução, programação e finalização de coletas, além dos assuntos emocionais; Simone, pela parceria de todas as horas dentro e fora do laboratório; Paulinha, colaborando sempre com a sua experiência, bom humor e conselhos preciosos; Lucas, no auxílio intelectual e prático; Patrícia, que segurou a minha mão e me ajudou dar os passos mais desafiadores desta caminhada; aos alunos de iniciação científica: Vinícius, Paula e Gaspar, importantíssimos para que tudo realmente fosse possível de ser perfeitamente realizado como foi.

Agradeço também aos amigos e voluntários participantes deste projeto, essenciais para que os meus objetivos fossem alçados, dispondo de seu tempo e com boa vontade para meu trabalho e produção de novos conhecimentos na área da

fisioterapia e saúde em cardiologia. Também aos meus pacientes que são o motivo pelo qual realizo a busca incansável pelo aperfeiçoamento do meu trabalho.

Aos professores, funcionários e colegas da Pós-Graduação e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Com vocês, queridos, dividi as alegrias e angústias desta experiência.

À Faculdade de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, pela oportunidade.

À professora Doutora Graciele Sbruzzi, minha co-orientadora que tenho o prazer de dividir o mundo da pesquisa desde 2010, crescendo juntas buscamos sempre os melhores resultados e da melhor maneira possível. Agradeço pela sua disponibilidade, incentivo, críticas construtivas e apoio na elaboração deste trabalho.

À Professora Doutora Beatriz Schaan, minha orientadora também desde 2010, e que durante estes anos sempre me incentivou para novas e melhores experiências. Agradeço pela confiança, apoio incondicional e pela oportunidade de ser orientada por uma professora tão qualificada, reconhecida e respeitada dentro da pesquisa em cardiologia e exercício, e também por acreditar que a Fisioterapia, que eu tanto amo, é uma importante ferramenta dentro destes contextos. Tenho de certeza que muito do que sou hoje como profissional devo ao aprendizado que tive com ela.

Enfim, neste momento de intensas emoções fica um pouco difícil de expressar em palavras o quanto eu agradeço a todo mundo que de certa forma participou desta caminhada comigo, em forma de um abraço quente, carinhoso e fraternal eu gostaria de dizer o meu MUITO OBRIGADA á todos vocês!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	08
Resumo.....	09
1. Introdução.....	10
2. Revisão da literatura.....	12
2.1 Metaborreflexo.....	13
2.2 Métodos de avaliação do metaborreflexo.....	17
2.3 Respostas da ativação metaborreflexa.....	18
2.4 Metaborreflexo em diferentes populações.....	20
2.5 Estimulação elétrica neuromuscular.....	23
3. Justificativa.....	27
4. Objetivos.....	28
5. Artigo.....	37
6. Considerações Finais.....	61

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DOPC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

EENM: Estimulação elétrica neuromuscular

EI: Exercício isométrico

FC: Frequência cardíaca

FSA: Fluxo sanguíneo do antebraço

FSP: Fluxo sanguíneo na panturrilha

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

Kg: Quilograma

PA: Pressão arterial

PAM: Pressão arterial média

PECO: Oclusão circulatória pós-exercício

PECO+: Oclusão circulatória pós-exercício positiva (protocolo de ativação seletiva do metaborreflexo)

PECO-: Oclusão circulatória pós-exercício negativa (protocolo sem ativação seletiva do metaborreflexo)

RVA: Resistência vascular no antebraço

RVP: Resistência vascular na panturrilha

TENS: Estimulação elétrica transcutânea

UTI: Unidade de terapia intensiva



## **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o comportamento do metaborreflexo durante uma sessão de estimulação elétrica neuromuscular (EENM) comparado ao exercício físico isométrico (EI) em indivíduos saudáveis.

**Métodos:** Voluntários hígidos foram randomizados para realização de EI (*handgrip*/extensão de joelho) ou EENM (flexores do punho/extensores de joelho), e todos realizaram ambas as intervenções. O fluxo sanguíneo, resistência vascular, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca foram avaliados minuto a minuto.

**Resultados:** Foram avaliados 20 indivíduos (13M) com média de idade de  $47,7 \pm 9,4$  anos. A PA média manteve-se elevada nos membros superiores nos protocolos PECO+ e em ambas as intervenções, e a magnitude deste efeito foi semelhante entre as intervenções (área sob a curva EENM:  $8,2 \pm 3,4$  vs. EI:  $5,9 \pm 2,7$ ;  $p=0,583$ ). Em membros inferiores a resposta pressórica ao exercício não se manteve durante a ativação seletiva do metaborreflexo.

**Conclusões:** A EENM promoveu ativação metaborreflexa induzida em membros superiores e em magnitude semelhante ao exercício isométrico.

## 1. INTRODUÇÃO

O exercício físico é uma importante intervenção comumente empregada na prevenção e tratamento de diversas doenças. Seus benefícios incluem melhora da qualidade de vida, melhorada capacidade funcional, auxílio na perda de peso, melhora do perfil lipídico e glicêmico e redução da pressão arterial (1, 2). Diversas doenças crônicas como depressão, esquizofrenia, doença de Parkinson, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e fibrose cística apresentam benefícios quando o exercício físico é adicionado ao tratamento medicamentoso (3). Estudos demonstram que o incremento da capacidade cardiorrespiratória, através do exercício físico, pode se associar com até 15% de redução da chance de morte por eventos cardiovasculares (4). Além disso, a inatividade física é responsável por cerca de 6% da incidência de doenças cardiovasculares (5). Principalmente no âmbito das doenças cardiovasculares os benefícios do exercício físico são claros, como por exemplo, na insuficiência cardíaca possuem grau de recomendação I e nível de evidência A (6).

Em se tratando dos mecanismos subjacentes relacionados aos benefícios do exercício físico aeróbio estão o aumento da fosforilação oxidativa em nível muscular, melhora do metabolismo do cálcio (7), redução dos níveis de marcadores inflamatórios, entre outros. Já em relação aos exercícios de força os principais mecanismos subjacentes são o aumento da interconversão das fibras de contração rápida (fibras tipo II) em fibras de contração lenta (fibras tipo I), (8), hipertrofia muscular e aumento de capilarização (neovascularização) (9). Entre os efeitos sistêmicos em resposta ao exercício de forma geral estão: redução do estresse oxidativo, elevação da atividade de enzimas antioxidativas, redução da viscosidade e da coagulabilidade sanguínea, elevação da capacidade de transporte de oxigênio, aumento da capacidade vital e volume corrente pulmonar entre outros (7).

Os efeitos locais e sistêmicos produzidos durante a realização de exercícios são determinantes para que a carga imposta pelo exercício seja suportada. Entretanto, modificações nas respostas regulatórias fisiológicas causadas por doenças levam muitas vezes à intolerância a sua prática (7, 10, 11). Já está presente na literatura que o metaborreflexo, reflexo oriundo da ativação do sistema nervoso simpático, que ocorre durante a prática de exercícios intensos promove vasoconstrição periférica e elevação do débito cardíaco, determinando a redistribuição de fluxo sanguíneo para os membros

ativos, quando alterado, pode levar à menor tolerância ao exercício (12). Estas alterações de ativação do metaborreflexo podem ser identificadas em diversas situações patológicas (13) ou até mesmo em indivíduos saudáveis com características (14) ou hábitos distintos, como por exemplo, corredores (15).

A maioria dos estudos apresentados na literatura sobre o metaborreflexo tem como objetivo avaliar o seu comportamento durante a realização de exercícios e inferem sobre sua colaboração em relação à tolerância ao exercício dentro do contexto de doenças. Além disso, acredita-se que em longo prazo os efeitos provocados pela ativação anormal do metaborreflexo, no estado patológico, podem prejudicar o funcionamento dos rins, pulmões e, principalmente, do músculo esquelético (10, 11, 16).

Considerando essas informações, nosso grupo tem interesse especial sobre o uso da estimulação elétrica neuromuscular (EENM) como terapia complementar a pacientes que não possuem condições de realizar o exercício ativo de forma convencional. A EENM é capaz de causar contrações musculares semelhantes ao exercício ativo através da aplicação de estímulos elétricos para inervação muscular por eletrodos de superfície (17). No nosso conhecimento apenas os estudos de Vieira (18) e Santos (19) que utilizaram a estimulação elétrica na região ganglionar, porém não com intuito de causar contração muscular, tiveram o objetivo de modificar a resposta de ativação do metaborreflexo. Contudo, ainda não conhecemos o comportamento do metaborreflexo diante da realização do exercício através da EENM.

Sendo assim, considerando a carência de informação sobre o comportamento do metaborreflexo durante a EENM, foi conduzido um estudo original que avaliou seus efeitos sobre o comportamento do metaborreflexo comparado ao exercício isométrico em indivíduos saudáveis. A hipótese principal é que a EENM, por não promover elevadas sobrecargas cardíaca e respiratória durante a sua utilização, possa apresentar uma resposta atenuada do metaborreflexo gerando uma resposta reduzida de redistribuição de fluxo sanguíneo durante o exercício, o que seria um bom resultado de tratamento de situações patológicas, visto que não haveria grande restrição de sangue em membros não ativos durante o exercício.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 METABORREFLEXO

O estudo do metaborreflexo iniciou-se em 1937 quando Alam e Smirk (20) ao avaliarem respostas fisiológicas ao exercício identificaram a presença de um reflexo cardiovascular originado nos músculos esqueléticos enquanto a resposta da pressão arterial (PA) ao exercício era mantida durante isquemia pós-exercício (do inglês, *post-exercise circulatory occlusion* – PECO) em músculos ativos. Porém, o marco histórico do surgimento de evidências consistentes sobre a existência do reflexo pressor ao exercício (ou ergorreflexo) e seus componentes mecano e metaborreflexos ocorreu apenas na década de 70 com o estudo de Coote e cols. (21) e posteriormente com os estudos de McCloskey (22) e Delius e cols (23).

Coote e cols, em 1971, ao submeterem gatos anestesiados a contrações estáticas do tríceps sural induzidas por eletroestimulação nas raízes ventrais (motoras) identificaram aumento na PA, frequência cardíaca (FC) e ventilação. Estas respostas foram abolidas quando houve a secção de raízes dorsais (sensitivas). Além disso, ao realizar a oclusão do suprimento sanguíneo arterial para o músculo em atividade, foi desencadeada uma resposta pressórica maior do que quando o membro estava com a perfusão livre durante a atividade (21). Já McCloskey investigou por quais tipos de fibras nervosas os reflexos cardiovasculares em resposta ao exercício são emitidos. Para testar essa questão, realizou a aplicação de lidocaína na raiz dorsal dos axônios aferentes de gatos anestesiados, ação que promoveu a interrupção dos impulsos das fibras tipo III e IV, e os animais não apresentaram respostas de alteração da PA, FC e ventilação durante o exercício. Entretanto na etapa seguinte, quando as fibras do tipo I (lentas) e II (rápidas) foram interrompidas, as respostas cardiovasculares ao exercício foram normais. Desta forma o grupo confirmou sua hipótese de que as fibras tipo III e IV transmitem os reflexos cardiovasculares do exercício aos centros cerebrais. (22).

Delius e cols, em 1972, apresentaram o primeiro experimento relacionando a mudança de fluxo sanguíneo durante o exercício e a ativação nervosa simpática muscular (ANSM) (23). A partir desta informação, a ativação do sistema nervoso autônomo durante o exercício passou a ser amplamente estudada por Seals e cols, gerando a consistente evidência que o metaborreflexo é responsável pelos ajustes

cardiovasculares ao exercício através da ativação do sistema nervoso simpático durante a ativação muscular (24).

O exercício físico induz respostas fisiológicas reguladas pelo sistema nervoso autônomo que ativa três eixos principais: comando central, barorreflexo arterial e reflexo pressor ao exercício, que interagem de forma coordenada entre si. O metaborreflexo é um dos componentes (componente metabólico) do reflexo pressor ao exercício. O sistema nervoso autônomo é o principal sistema integrador das respostas fisiológicas ao exercício e atua por meio de dois componentes: o sistema nervoso simpático e o parassimpático, os quais respondem a uma rede de reflexos oriundos da periferia gerados em resposta a estímulos diversos, incluindo o exercício. O componente parassimpático é responsável pela economia e conservação de energia do organismo, principalmente nas ações como redução da PA e FC. O sistema nervoso simpático é o principal mediador das respostas aos exercícios estáticos e dinâmicos para manutenção da homeostasia corporal durante a realização dos mesmos (25-28).

O comando central possui ação direta sobre o controle cardiorrespiratório e muscular através da irradiação pelo córtex motor ou do subtálamo. A ativação do comando central ocorre de forma paralela por duas redes: sinalização autonômica de controle neural do sistema cardiovascular; e controle neuromotor, que define o padrão básico de atividade dos músculos esqueléticos. As respostas originárias dos centros cerebrais respondem à hiperventilação inicial causada pelo exercício que resulta da modulação do centro respiratório e posteriormente do centro locomotor à medida que os sinais são enviados pela musculatura ativa durante o exercício (27). Durante o início do exercício físico, o comando central gera o aumento da FC devido à redução da atividade parassimpática (28, 29).

Estudos com o uso de bloqueadores neuromusculares, que verificam a ativação específica do comando central, indicam que mesmo sem os estímulos da musculatura, ainda ocorre elevação da FC e da PA durante exercícios estáticos ou dinâmicos e somente nas intensidades mais elevadas ocorre a ativação simpática (30). Além disso, estudos que utilizam contração muscular por estimulação elétrica, hipnose ou outros métodos que reduzem a participação deste comando central nas respostas cardiovasculares, demonstram que os níveis de esforço percebido durante a realização do exercício alteram as respostas desencadeadas por esta via (26). Desta forma, pode-se sugerir que o comando central rege reflexos cardiovasculares também pelo esforço percebido durante a realização do exercício físico.

Quando se trata de controle pressórico, o barorreflexo arterial emite sinais aferentes que convergem centralmente para o núcleo do trato solitário como uma chave reguladora do sistema nervoso autônomo que continua a regular a PA durante o exercício, reajustando demais respostas cardiovasculares em torno de um ponto de operação da PA já elevada (25). O barorreflexo arterial ajusta momento a momento a PA quando há ativação do sistema nervoso simpático, pois suas aferências localizadas principalmente no seio carotídeo e no arco aórtico identificam alterações bruscas da PA e, através de modificações da resistência vascular periférica, volume sistólico e FC, promovem a elevação da PA a níveis adequados ao exercício para manter a irrigação sanguínea necessária (31). Durante a ativação seletiva do metaborreflexo induzida experimentalmente pela oclusão circulatória pós-exercício (PECO), ativação do barorreflexo arterial parece estar suprimida (32). Entretanto, Piepoli e cols descreveram a presença de um antagonismo acentuado durante início da técnica de PECO, que gera comportamento instável da FC devido ao concomitante aumento do influxo gerado no sistema nervoso parassimpático, mesmo durante o aumento da atividade simpática pela perda de controle do comando central e a ativação do barorreflexo arterial. Desta forma, uma possível bradicardia pode ocorrer em resposta à ativação parassimpática mesmo com a elevada resposta simpática durante a ativação do metaborreflexo por PECO (10).

O reflexo pressor ao exercício é iniciado pela via aferente muscular. Através de fibras metaborreceptoras (quimiossensíveis) e mecanorreceptoras (mecanossensíveis) o reflexo pressor ao exercício faz a regulação de fatores cardiorrespiratórios como ventilação, PA, resistência vascular periférica e fluxo sanguíneo. As aferências musculares constituídas destas fibras mecânicas e metabolicamente sensíveis proporcionam um retorno para as áreas do tronco cerebral visando o controle das respostas cardiovasculares ao exercício pelos estímulos oriundos da musculatura ativa. A consequência típica da ativação do mecano e do metaborreflexo muscular é a elevação da PA decorrente da elevação na resistência vascular sistêmica, volume sistólico e frequência cardíaca (10, 26) (Figura 1).

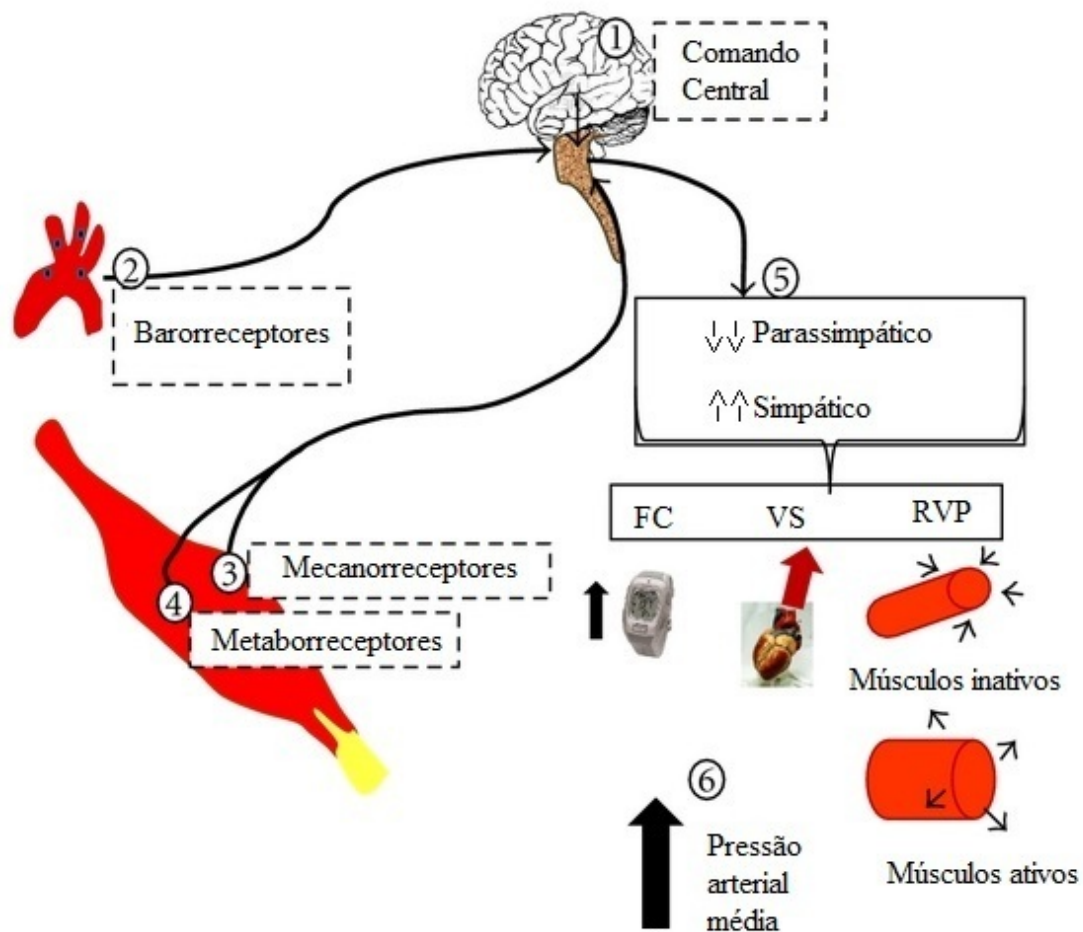


Figura 1: interação entre (1) comando central, (2) barorreceptores arterial, (3) mecanorreceptores, (4) metaborreceptores, (5) sistema nervoso autônomo. Durante o exercício, os sinais neurais provenientes de regiões cerebrais superiores (1) e aferentes periféricos de barorreceptores arteriais (2) e músculo esquelético reflexo pressor ao exercício, (3 e 4) resultam em ajustes simpático e parassimpático (5) que consequentemente significam elevação da frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS) e da resistência vascular periférica (RVP), gerando vasoconstrição nos músculos inativos, aumento da pressão arterial média e vasodilatação nos músculos ativos (6). Adaptado de Dipla e cols, 2012. (33)

Durante o exercício, inicialmente o reflexo pressor ao exercício responde aos estímulos causados em mecanorreceptores e posteriormente, com a progressão do esforço, aos estímulos causados em metaborreceptores. A ativação do metaborreflexo (estímulo metabólico) ocorre durante a realização do exercício quando o suporte de oxigênio não é suficiente para suprir a demanda muscular local e os metabólitos acumulados, produzidos pela contração muscular (lactato, adenosina, potássio, hidrogênio e ácido araquidônico), precisam ser removidos. Os próprios metabólitos

provenientes da ativação muscular estimulam as terminações nervosas livres do grupo III e IV gerando aumento do *drive* simpático, que leva ao aumento da ventilação pulmonar e vasoconstrição periférica. Conseqüentemente, isso promove um afluxo de maior quantidade de sangue oxigenado aos músculos em atividade com o objetivo de recolher estes produtos da contração muscular e aumentar a oxigenação da musculatura ativa(34-37) (Figura 2).

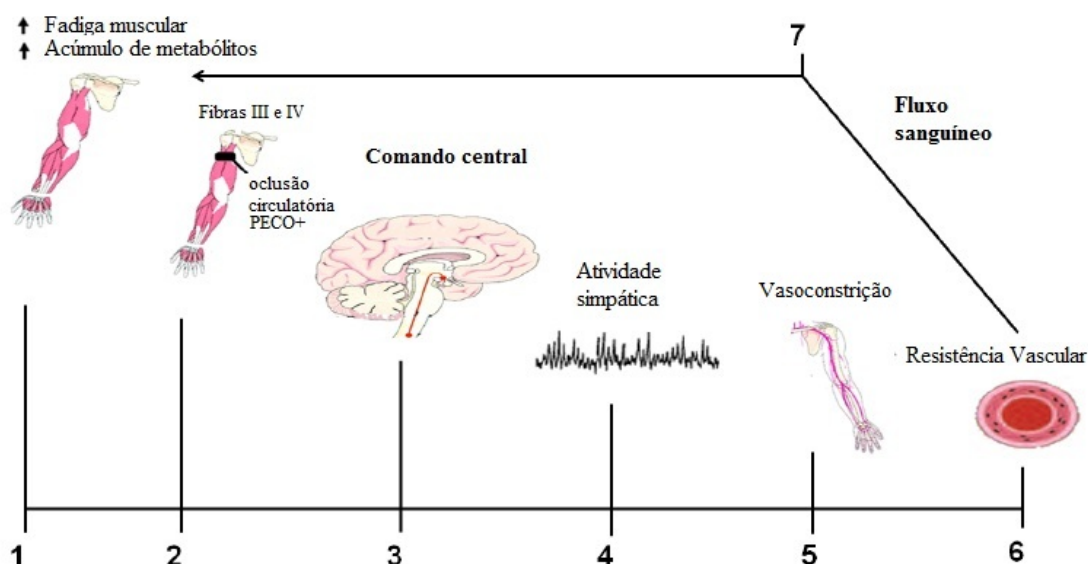


Figura 2: Representação esquemática do modelo de ativação seletiva do metaborreflexo muscular. (1) durante o exercício, em intensidades moderadas e elevadas, com aumento da fadiga, há liberação de metabólitos na corrente sanguínea. (2) Através da técnica de oclusão circulatoria no membro ativo (PECO+) é possível estimular seletivamente fibras do tipo III e IV. (3) O estímulo enviado pelo comando central e (4) como resposta, o sistema nervoso autônomo aumenta a atividade nervosa simpática. (5) Na musculatura inativa ocorre a vasoconstrição e (6) elevação da resistência vascular, e conseqüentemente (7) o fluxo sanguíneo é redistribuído da musculatura inativa para os músculos em atividade. Disponível em: [www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/56635/000860972.pdf?sequence=1](http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/56635/000860972.pdf?sequence=1)

A ativação do metaborreflexo também tem seus efeitos mediados pela interação com o barorreflexo arterial e com o comando central, determinando o aumento da PA, FC e débito cardíaco, melhora do desempenho ventricular e da mobilização sanguínea cerebral, entretanto durante sua ativação também ocorre redução da perfusão em membros que não estão ativos (36).

A literatura sugere que as fibras aferentes do mecanorreflexo muscular são compostas principalmente de neurônios mielinizados do grupo III, cujos receptores estão localizados nos fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi, que respondem rapidamente à deformação mecânica durante o exercício. Por outro lado, as fibras



aferentes do metaborreflexo, compostas por neurônios pouco mielinizados do grupo IV localizadas no tecido muscular, respondem principalmente aos metabólitos produzidos durante a contração muscular (38, 39). No entanto, esta separação não é absoluta: Kauffman e Smith em seus estudos já demonstraram que algumas fibras do tipo III podem responder a estímulos metabólicos, assim como fibras do grupo IV podem responder a estímulos mecânicos, dando a caracterização e denominação a estas fibras aferentes de polimodais (39-41).

## 2.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO

Para a avaliação específica e seletiva do metaborreflexo a literatura propõe métodos que realizem a redução de fluxo sanguíneo nos membros ativos durante e/ou pós exercício. Para isso é necessária a realização da oclusão isquêmica pós-exercício (PECO) nos membros que estavam ativos durante o exercício. Esta manobra isola o metaborreflexo dos efeitos do comando central, barorreflexo arterial e mecanorreflexo experimentalmente, pois durante a oclusão os metabólitos provenientes da ativação muscular são acumulados no membro exercitado levando à ativação dos quimiorreceptores musculares. Sendo assim, os estudos que avaliam a ativação do metaborreflexo muscular periférico geralmente apresentam duas etapas, ou seja, o mesmo protocolo é realizado com essa oclusão (geralmente indicados por PECO+), e posteriormente repetido sem essa oclusão (geralmente indicados por PECO-). A manutenção da resposta pressórica durante o período PECO+ ou a manutenção da atividade nervosa simpática muscular (ASNM) entre um protocolo e outro representa o comportamento da ativação metaborreflexa. (42).

Os mecanismos pelos quais ocorre a manutenção da resposta pressórica durante a ativação metaborreflexa comumente avaliam alterações do fluxo sanguíneo, resistência periférica, débito cardíaco ou ventilação. Estes parâmetros são importantes para a explicação sobre os efeitos do metaborreflexo alterado na capacidade de exercício em diferentes populações.

A pletismografia de oclusão venosa avalia o fluxo sanguíneo através da conversão da dilatação, que ocorre no membro avaliado durante uma interrupção rápida do seu retorno venoso, em valores de fluxo sanguíneo. Um sensor medidor de tensão (*strain gauge*) é posicionado no membro de avaliação entre dois manguitos e quando o manguito mais proximal do membro é inflado, o sensor identifica o quanto o membro

dilata quando o retorno venoso é interrompido. O segundo manguito isola o membro mais distal desta avaliação para evitar o represamento de sangue nestes locais. A primeira descrição deste método foi feita por Hewllet e Zwaluwenburg, em 1909 (43, 44) e estudos atuais continuam a utilizá-lo por ser um método de simples aplicação e boa reprodutibilidade (45).

A ultrassonografia com Doppler também está presente em alguns estudos de avaliação deste reflexo (46-48), porém a avaliação através deste método possui uma limitação importante. A medida do fluxo sanguíneo é restrita a uma única artéria durante toda a avaliação, portanto em membros afetados por doença vascular ou que possuem grande colateralização arterial as medidas podem ser prejudicadas (49).

Em estudos que comparam a avaliação através da pletismografia de oclusão venosa e da ultrassonografia com Doppler os resultados demonstram que a pletismografia pode avaliar com precisão a resposta do fluxo sanguíneo ao exercício (50) e também durante a PECO+ (49).

Delius e cols apresentaram a microneurografia como um método para a avaliação da magnitude do efeito da ativação metaborreflexa através de medidas diretas da ANSM e identificaram premissas básicas utilizadas e ratificadas por estudo atuais. A atividade simpática quando quantificada diretamente nos nervos periféricos (fibular, braquial ou mediano), através da técnica de microneurografia, reflete em curvas as descargas de atividade (impulsos/*bursts*) emitidas. Estas descargas são contadas numericamente (número de impulsos por minuto) refletindo a intensidade da ativação nervosa simpática muscular (23, 51). Este método de avaliação é utilizado de forma conjunta com a pletismografia de oclusão venosa (52) ou de forma independente (53) para avaliação do metaborreflexo.

Levando em consideração as investigações sobre a ativação metaborreflexa, diversos autores passaram a avaliar fisiologicamente os efeitos causados pela ativação no metaborreflexo, mas também estão presentes na literatura científica estudos que avaliam o comportamento do metaborreflexo em diferentes populações e doenças, apresentados nas sessões a seguir.

### **2.3 RESPOSTAS DA ATIVAÇÃO METABORREFLEXA**

Em 1991, o grupo de Seals e colaboradores observaram premissas básicas sobre a ativação do metaborreflexo. Segundo o estudo, o padrão e a magnitude da resposta

metaborreflexa dependem da influência de numerosos fatores como intensidade, duração, tipo do exercício (rítmico ou isométrico), tamanho da massa muscular envolvida e nível de condicionamento físico dos participantes. Além disso, o aumento da resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) também foi relacionada ao acúmulo de norepinefrina no plasma venoso, a glicogenólise, acúmulo celular de hidrogênio e mudanças na resistência vascular periférica durante a ativação do metaborreflexo. Adicionalmente, a progressão da fadiga muscular também foi relacionada elevação da ANSM (54).

Em 1999, Illeam e colaboradores aprofundaram as investigações sobre os efeitos da massa muscular e da intensidade da contração sobre o metaborreflexo e identificaram que a combinação de maior massa muscular e maior intensidade de contração muscular gera uma resposta mais eficiente na ativação desse reflexo (55). Um ano após, Cornett e colaboradores aprofundaram esta pesquisa e confirmaram a hipótese de que exercícios de alta intensidade, que utilizam fibras de contração rápida e lenta, são mais eficientes em ativar o metaborreflexo do que exercícios de baixa intensidade. O grupo também verificou que a intensidade do exercício teve grande efeito sobre a magnitude das respostas na PA, porém foi independente das mudanças de fluxo sanguíneo local (56).

Com o avanço das metodologias e investigações sobre o assunto, outros parâmetros sistêmicos e cardiovasculares também foram identificados como mediadores da resposta pressórica ao exercício. Crisafulli e colaboradores, ao submeterem indivíduos saudáveis a exercícios isotônicos (57) e aeróbicos (corrida em esteira) (58), observaram que ocorreu aumento da contratilidade miocárdica e do volume sistólico durante a ativação do metaborreflexo em exercícios de alta intensidade, enquanto que nos exercícios de baixa intensidade a ativação desse reflexo teve como resposta apenas o aumento da vasoconstrição. Já, McNulty e cols demonstraram que o volume sistólico permanece inalterado durante a ativação metaborreflexa durante o exercício isométrico (59). Neste mesmo contexto, outra questão relevante que se observa na literatura sobre o assunto é que os estudos apresentam momentos de realização da PECO bastante discrepantes. Alguns autores realizam a PECO imediatamente após término do exercício (60), outros segundos antes do final do exercício (52), enquanto outros já utilizam a isquemia desde a realização do exercício (61) mantendo-a quando o exercício é cessado para avaliação seletiva do metaborreflexo como os demais.

Em outro contexto, Davies e colaboradores, em pesquisas mais recentes, investigaram a distensibilidade das grandes e médias artérias durante a ativação deste reflexo, verificando que durante o exercício isométrico ocorre aumento da elastância de artérias de grande calibre e o enrijecimento da árvore sistêmica arterial periférica para compensar estas alterações (62). Adicionalmente, Lydikis e colaboradores observaram que a vasculatura pulmonar é sensível à excitação simpática muscular mediada pelo metaborreflexo, pois as elevações da pressão sistólica da artéria pulmonar relacionadas ao exercício isométrico foram sustentadas durante a ativação seletiva do metaborreflexo, o que indicou vasoconstrição pulmonar durante este momento (63).

Sendo assim, observa-se que os efeitos hemodinâmicos da ativação do metaborreflexo e sua interação com demais vias regulatórias da resposta fisiológica estão claramente descritos. Porém, os efeitos em longo prazo da ativação exacerbada ou atenuada deste reflexo que ocorrem em populações não saudáveis ainda não são claros.

Estudos clínicos têm demonstrado que, em indivíduos saudáveis, o aumento da contratilidade miocárdica, volume de ejeção e pressão de enchimento cardíaco devido à vasoconstrição esplâncica e venoconstrição periférica impulsionam o volume de sangue para a circulação central reforçando a pré-carga cardíaca em situações que há reserva cardíaca disponível. Desta forma, infere-se que no cenário patológico quando não há reserva cardíaca disponível, a resposta depende apenas da vasoconstrição periférica, o que em longo prazo parece aumentar a resistência vascular sistêmica permanentemente (10).

## **2.4 METABORREFLEXO EM DIFERENTES POPULAÇÕES**

Os estudos que avaliam a ativação metaborreflexa em populações saudáveis com diferentes características estão apresentados na tabela 1. Neste contexto pode-se observar que a ativação metaborreflexa está preservada em idosos com envelhecimento saudável e em mulheres independentemente da fase menstrual, e exacerbada em mulheres pós-menopausa e em indivíduos que tiveram baixo peso ao nascer.

Tabela 1- Publicações que avaliaram o metaborreflexo em populações saudáveis

Referência	Ano	Amostra	Controle	Ativação do Metaborreflexo
Roseguini, BT (64)	2007	13 idosos	14 jovens	Preservada nos idosos
Jarvis, SS (14)	2011	11 mulheres saudáveis	10 homens saudáveis	Preservada nas mulheres independente da fase do ciclo menstrual
Choi, H (65)	2011	15 mulheres pós- menopausa	15 mulheres pré- menopausa	Exacerbada em mulheres pós-menopáusicas
Greaney, JL (66)	2013	9 idosos	10 jovens	Preservada em idosos
Chifamba, J (67)	2015	23 indivíduos com baixo peso ao nascimento	23 indivíduos com peso normal ao nascimento	Exacerbada no grupo de baixo peso ao nascimento

Já na tabela 2 estão presentes os estudos que avaliam a ativação metaborreflexa em diversos cenários de doenças. Em síntese, o metaborreflexo apresenta-se exacerbado entre as populações de crianças obesas, adultos hipertensos e na insuficiência cardíaca crônica (ICC). Todavia, em mulheres obesas e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta-se atenuado.

Tabela 2- Publicações que avaliaram o metaborreflexo em populações não saudáveis

Referência	Ano	Amostra	Controle	Ativação do Metaborreflexo
Sterns, DA(68)	1991	9 pacientes ICC	8 saudáveis	Atenuada em ICC
Shoemaker, JK (69)	1998	10 pacientes ICC	9 saudáveis	Preservada em ICC
Negrão, CE (52)	2001	40 mulheres obesas normotensas	15 mulheres eutróficas normotensas	Atenuado em obesas normotensas
Notarius, CF (70)	2001	14 pacientes ICC	10 saudáveis	Exacerbada em ICC
Crisafulli, A (71)	2007	9 Homens com ICC	9 homens saudáveis	Exacerbada no grupo ICC
Roseguini, BT(13)	2008	16 adultos com DPOC	13 homens saudáveis	Atenuada em DPOC
Dipla, K (72)	2010	14 crianças com obesidade	13 crianças sem obesidade	Exacerbada em crianças obesas
Delaney, EP(73)	2010	15 adultos hipertensos	23 normotensos	Exacerbada em hipertensos

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca crônica;

Neste contexto, alguns resultados apresentam-se conflitantes, principalmente nos estudos sobre ICC. Atualmente, acredita-se que há exacerbção do metaborreflexo nesta doença, pois os estudos que apresentam esta resposta possuem superioridade dos métodos de avaliação empregados e melhor qualidade metodológica e também conforme observado em revisões narrativas sobre o assunto de autores importantes nesta área (10, 26). Além disso, o estudo mais recente sobre a ativação do metaborreflexo em pacientes com ICC é o de Antunes-Corrêa, em 2014. Este estudo, apesar de não

comparar os pacientes com ICC com controles saudáveis, sugerem que a elevada resposta da ativação nervosa simpática muscular ao exercício isométrico e também durante a oclusão circulatória reflete a exacerbação da ativação metaborreflexa nesta população (53).

Interessantemente, apesar de apresentarem resultados diferentes sobre exacerbação e atenuação da ativação metaborreflexa as conclusões de todos os estudos apresentados na tabela 2 sempre sugerem a hipótese de que tais alterações na ativação metaborreflexa podem reduzir o nível de tolerância destes indivíduos doentes à prática do exercício físico.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, por exemplo, a exacerbação do metaborreflexo leva ao acúmulo precoce de metabólitos musculares que é percebido, por estes pacientes, como fadiga muscular (11). Além disso, estudos sugerem uma forte correlação entre depleção de massa muscular e hiperativação do metaborreflexo (74), e que as alterações musculoesqueléticas em particular têm demonstrado maior correlação com a intolerância ao exercício do que as medidas de função ventricular esquerda (60). Neste contexto, sugere-se que a hipótese muscular ligada à progressão da síndrome da insuficiência cardíaca pode estar altamente relacionada efeitos periféricos causados por esta exacerbação da resposta metaborreflexa. Além disso, estes autores indicam que em longo prazo, a vasoconstrição periférica e taquicardia reflexas ao exercício para manter a PA adequada, podem gerar vasoconstrição persistente, inflamação e necrose, sendo que estes efeitos são responsáveis por alterarem o funcionamento de todos os órgãos, em especial rins, pulmões e músculos esqueléticos (10). Enquanto isso, os estudos que apresentam populações com a ativação metaborreflexa (13, 60, 75) atenuada sugerem que esta resposta pode limitar o exercício devido a não redistribuição do fluxo sanguíneo durante o exercício, causando fadiga muscular precoce nos membros ativos provocada pela falta de oxigenação e grande quantidade de metabólitos locais não recolhidos.

## **2.5 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR**

A EENM tem sido amplamente adotada na pesquisa e na prática clínica como um método de preservação e/ou recuperação funcional tanto para indivíduos saudáveis como para indivíduos com alguma disfunção muscular, assim como para treinamento,

buscando melhora do desempenho muscular. Estudos tem utilizado esse recurso em diversas situações como: pré e pós-intervenções cirúrgicas ortopédicas (76), tratamento pós acidente vascular cerebral (77), portadores de insuficiência cardíaca (78) ou doença pulmonar obstrutiva crônica (79), mas também em atletas (80) e astronautas (81).

Na EENM, a estimulação neuromuscular é feita através de uma corrente elétrica bifásica, gerada por aparelho específico, que causa contrações musculares, e a partir da determinação da frequência aplicada também se pode definir o tipo de fibra preferencialmente estimulado (82). Algumas questões diferem a contração muscular gerada pela EENM do exercício voluntário. Sabe-se que o recrutamento de unidades motoras através da EENM segue padrão não seletivo. A EENM aparentemente pode ativar unidades motoras maiores (de contração rápida) em adição a unidades motoras pequenas (de contração mais lenta) mesmo a baixos níveis de força. Já o recrutamento realizado durante a contração voluntária segue o princípio do tamanho, ou seja, unidades motoras pequenas são recrutadas primariamente em relação a unidades motoras maiores. (83).

Outras características como o recrutamento temporal e espacial também são diferentes durante a contração através da EENM e da contração voluntária. A EENM promove o recrutamento temporal de forma sincronizada e o recrutamento espacial é superficial, ou seja, as fibras musculares respondem com contração tetânica a um estímulo de mesma frequência e as fibras mais superficiais são mais ativadas (por estarem mais próximas aos eletrodos de estímulo), respectivamente. Já durante a ativação muscular voluntária as unidades motoras são recrutadas temporalmente em assincronismo (frequência de estímulos não é constante) e espacialmente de forma dispersa em relação a sua posição no músculo (não necessariamente as fibras mais superficiais se contraem seletivamente) (17). Outra característica importante sobre o recrutamento é que a EENM apresenta custos metabólicos elevados para gerar a contração muscular, ou seja, comparativamente a EENM causa maior e mais rápida fadiga para realizar contrações da mesma intensidade que a ativação voluntária (84).

Os resultados dos efeitos da EENM já foram testados em diversas populações e situações. Resumidamente, foram encontrados na literatura os efeitos de aumento de força e de potência muscular tanto nos pacientes incapazes de realizar o exercício de forma convencional (85), como na utilização da EENM como adjuvante do treinamento físico (76). Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica a EENM demonstrou resultados interessantes quando usada no treinamento periférico (músculo quadríceps).



Além de melhorar a tolerância ao exercício destes pacientes, reduziu a hiperinsuflação dinâmica e respostas inflamatórias e aumentou concomitantemente a função vasodilatadora. Desta forma, observa-se que a EENM pode interferir em medidas de funcionalidade, sintomatologia, qualidade de vida e função fisiológica destes pacientes (86).

Respostas importantes como essas são apresentadas também entre pacientes críticos ou com insuficiência cardíaca. Maffiuletti cols. e Wageck e cols. em revisões sistemáticas demonstraram que a EENM quando adicionada ao tratamento padrão da unidade de terapia intensiva (UTI) provou ser mais eficaz do que apenas o tratamento usual sozinho na prevenção da fraqueza muscular esquelética promovendo manutenção da massa e da força muscular em pacientes criticamente enfermos da UTI (87, 88). Na insuficiência cardíaca a EENM apresentou efeitos como a inversão da miopatia esquelética característica da doença, aumentando a força e a resistência muscular diretamente e indiretamente através da atenuação da resposta neuro-hormonal e correção parcial da disfunção endotelial apresentada nestes pacientes. Em revisão sistemática, para este mesmo grupo de pacientes, quando comparados a controles, observou-se que a EENM promoveu um aumento do consumo de oxigênio de pico, e quando comparado ao exercício aeróbio foi observado um ganho semelhante entre as duas intervenções na força muscular e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (78).

Todavia, neste contexto da estimulação elétrica não foram encontrados na literatura estudos que avaliam o comportamento do metaborreflexo durante a utilização da EENM. No contexto da eletroterapia apresentam-se apenas os estudos de Vieira (18) e Santos (19) que utilizaram terapias de eletroestimulação semelhantes à EENM, porém com efeitos terapêuticos diferentes. O primeiro autor e seus colaboradores (18) utilizaram a corrente de baixa frequência, denominada estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), durante a ativação do metaborreflexo em jovens e idosos saudáveis. Comparada à EENM a TENS geralmente é aplicada com intensidade a nível sensorial com intuito de causar analgesia. Já a EENM é aplicada a nível motor gerando tempos de contração (Ton) e tempos de relaxamento (Toff) com parâmetros específicos para causar contração e fortalecimento muscular (87). Ao aplicar a TENS na região ganglionar referente à inervação dos membros superiores, e realizar a medida da ativação metaborreflexa induzido pelo exercício de preensão manual, o grupo verificou que houve redução das respostas de PA, vasoconstrição e, conseqüentemente, do

metaborreflexo em indivíduos saudáveis jovens e idosos durante o exercício isométrico. Já Santos e colaboradores aplicaram em voluntários saudáveis a corrente interferencial, de média frequência, que assim como a TENS gera efeitos analgésicos e concluíram que a aplicação desta corrente atenua a elevação da PA e vasoconstrição gerada pelo metaborreflexo durante o exercício (19).

### **3. JUSTIFICATIVA**

O metaborreflexo, tema recorrente de diversas pesquisas internacionais e de nosso laboratório, pode gerar importantes alterações no comportamento do fluxo sanguíneo em membros não utilizados durante o exercício físico. Em indivíduos saudáveis, esta redução de fluxo leva a respostas cardiovasculares importantes para o sustento da atividade física, como o aumento da pressão arterial e do débito cardíaco. Porém, este reflexo pode levar a diversas alterações na estrutura muscular destes membros que são privados de irrigação sanguínea durante a atividade de demais membros.

A EENM vem sendo uma boa alternativa para pacientes que não conseguem realizar exercícios físicos convencionais devido ao seu estado geral de limitação às atividades físicas propostas, porque o treinamento muscular é realizado sem imposição de uma sobrecarga cardíaca e respiratória durante a sua realização e ainda por apresentar efeitos locais semelhantes ao exercício convencional. Entretanto, não existem na literatura estudos que avaliaram o comportamento específico do metaborreflexo durante a realização da EENM. Desta forma, justifica-se a realização desse estudo que tem como objetivo avaliar o comportamento do metaborreflexo durante uma sessão de EENM comparado ao exercício físico convencional isométrico em indivíduos saudáveis, para posteriormente investigar o efeito dessa terapia em pacientes que possuem baixa tolerância ao exercício físico convencional, como os indivíduos com insuficiência cardíaca.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar o comportamento do metaborreflexo induzido pela EENM de membros superiores e inferiores de indivíduos saudáveis e compará-los com os efeitos provocados pelo exercício isométrico nestes mesmos grupos musculares.

### **4.2 Objetivos Específicos**

Avaliar os efeitos da EENM sobre o metaborreflexo dos membros superiores e inferiores em indivíduos saudáveis.

Avaliar os efeitos do exercício isométrico sobre o metaborreflexo de membros superiores e inferiores de indivíduos saudáveis.

Avaliar se existe diferença entre as respostas do metaborreflexo frente à aplicação de EENM e a realização de exercício isométrico entre os músculos do membro superior e inferior de indivíduos saudáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59.
2. ACSM. [www.acsm.org](http://www.acsm.org). American college of Sports Medicine; 2013.
3. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Dec;25 Suppl 3:1-72.
4. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009 May 20;301(19):2024-35.
5. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012 Jul 21;380(9838):219-29.
6. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jan;98(1 Suppl 1):1-33.
7. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation.* 2010 Sep 21;122(12):1221-38.
8. Minamoto VB. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. *Fisioterapia e Pesquisa.* 2015;12(3):50-5.
9. Henriksson J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care.* 1992 Nov;15(11):1701-11.
10. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol.* 2008 Oct 30;130(1):3-10.
11. Belli JF, Bacal F, Bocchi EA, Guimaraes GV. Ergoreflex activity in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Aug;97(2):171-8.
12. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012 Jul-Aug;16(4):261-7.

13. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, Ribeiro JP. Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Jan;40(1):9-14.
14. Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick MF, et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Jul;301(1):R193-200.
15. Callegaro CC, Ribeiro JP, Tan CO, Taylor JA. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011 Jun 30;177(1):24-9.
16. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009 Jun;6(2):95-101.
17. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Sep;110(2):223-34.
18. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Apr;112(4):1327-34.
19. Santos FV, Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr. Interferential electrical stimulation improves peripheral vasodilatation in healthy individuals. *Braz J Phys Ther.* 2013 May-Jun;17(3):281-8.
20. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 1937 Jun 3;89(4):372-83.
21. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol.* 1971 Jul;215(3):789-804.
22. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol.* 1972 Jul;224(1):173-86.
23. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand.* 1972 Jan;84(1):65-81.
24. Seals DR, Victor RG. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 1991;19:313-49.
25. Fadel PJ. Reflex control of the circulation during exercise. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Dec;25 Suppl 4:74-82.

26. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):475-512.
27. Michelini LC, O'Leary DS, Raven PB, Nobrega AC. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Aug 1;309(3):H381-92.
28. Mitchell JH, Reeves DR, Jr., Rogers HB, Secher NH, Victor RG. Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *J Physiol*. 1989 Jun;413:433-45.
29. Matsukawa K, Nakamoto T, Inomoto A. Gadolinium does not blunt the cardiovascular responses at the onset of voluntary static exercise in cats: a predominant role of central command. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jan;292(1):H121-9.
30. Victor RG, Secher NH, Lyson T, Mitchell JH. Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circ Res*. 1995 Jan;76(1):127-31.
31. McIlveen SA, Hayes SG, Kaufman MP. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Apr;280(4):H1454-63.
32. Hartwich D, Dear WE, Waterfall JL, Fisher JP. Effect of muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity during exercise in humans. *J Physiol*. 2011 Dec 15;589(Pt 24):6157-71.
33. Dipla K, Nassis GP, Vrabas IS. Blood Pressure Control at Rest and during Exercise in Obese Children and Adults. *J Obes*. 2012:147385.
34. Leuenberger UA. The muscle metaboreflex: reining in the heart? *J Appl Physiol* 2010 Aug;109(2):263-4.
35. Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, Rossi NF, Stephenson LW, O'Leary DS. Muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Feb;290(2):H751-7.
36. Sala-Mercado JA, Ichinose M, Coutsos M, Li Z, Fano D, Ichinose T, et al. Progressive muscle metaboreflex activation gradually decreases spontaneous heart rate baroreflex sensitivity during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Feb;298(2):H594-600.
37. Vissing J, MacLean DA, Vissing SF, Sander M, Saltin B, Haller RG. The exercise metaboreflex is maintained in the absence of muscle acidosis: insights from muscle

- microdialysis in humans with McArdle's disease. *J Physiol*. 2001 Dec 1;537(Pt 2):641-9.
38. Seals DR, Dinunno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Nov;287(5):H1895-905.
39. Kaur J, Machado TM, Alvarez A, Krishnan AC, Hanna HW, Altamimi YH, et al. Muscle metaboreflex activation during dynamic exercise vasoconstricts ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Dec 15;309(12):H2145-51.
40. Kaufman MP, Rybicki KJ. Discharge properties of group III and IV muscle afferents: their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circ Res*. 1987 Oct;61(4 Pt 2):I60-5.
41. Smith SA, Mitchell JH, Garry MG. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Exp Physiol*. 2006 Jan;91(1):89-102.
42. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Dec;52(6):631-46.
43. Hewlett AW, Zedler J. The rate of blood flow in the arm. *Heart*. 1909;1:631-46.
44. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol*. 1953 Jul;121(1):1-27.
45. Wythe S, Davies T, Martin D, Feelisch M, Gilbert-Kawai E. Getting the most from venous occlusion plethysmography: proposed methods for the analysis of data with a rest/exercise protocol. *Extrem Physiol Med*. 2015;4:8.
46. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol*. 2001 Nov 15;537(Pt 1):277-89.
47. Shoemaker JK, Naylor HL, Hogeman CS, Sinoway LI. Blood flow dynamics in heart failure. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):3002-8.
48. Ives SJ, McDaniel J, Witman MA, Richardson RS. Passive limb movement: evidence of mechanoreflex sex specificity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jan 1;304(1):H154-61.
49. Green S, Thorp R, Reeder EJ, Donnelly J, Fordy G. Venous occlusion plethysmography versus Doppler ultrasound in the assessment of leg blood flow during calf exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Aug;111(8):1889-900.



50. Bystrom S, Jensen B, Jensen-Urstad M, Lindblad LE, Kilbom A. Ultrasound-Doppler technique for monitoring blood flow in the brachial artery compared with occlusion plethysmography of the forearm. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998 Nov;58(7):569-76.
51. Wallin BG, Blumberg H, Hynninen P. Intraneural stimulation as a method to study sympathetic function in the human skin. *NeurosciLett*. 1983 Apr 11;36(2):189-94.
52. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Aug;281(2):H469-75.
53. Antunes-Correa L, Kanamura B, Melo R, Nobre T, Ueno L, Franco F, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J PrevCardiol*. 2014 Aug;19(4):822-9.
54. Seals DR, Victor RG. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 1991;19:313-49.
55. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, Raimondi G, Peruzzi G, Legramante JM. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):27-32.
56. Cornett JA, Herr MD, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Sinoway LI. Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. *J Appl Physiol (1985)*. 2000 Oct;89(4):1432-6.
57. Crisafulli A, Salis E, Pittau G, Lorrain L, Tocco F, Melis F, et al. Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Dec;291(6):H3035-42.
58. Crisafulli A, Milia R, Lobina A, Caddeo M, Tocco F, Concu A, et al. Haemodynamic effect of metaboreflex activation in men after running above and below the velocity of the anaerobic threshold. *Exp Physiol*. 2008 Apr;93(4):447-57.
59. McNulty CL, Moody WE, Wagenmakers AJ, Fisher JP. Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014 Aug;39(8):861-70.
60. Kon H, Nakamura M, Arakawa N, Hiramori K. Muscle metaboreflex is blunted with reduced vascular resistance response of nonexercised limb in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2004 Dec;10(6):503-10.
61. O'Leary DS, Augustyniak RA, Ansorge EJ, Collins HL. Muscle metaboreflex improves O<sub>2</sub> delivery to ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):H1399-403.

62. Davies TS, Frenneaux MP, Campbell RI, White MJ. Human arterial responses to isometric exercise: the role of the muscle metaboreflex. *ClinSci (Lond)*. 2007 Apr;112(8):441-7.
63. Lykidis CK, White MJ, Balanos GM. The pulmonary vascular response to the sustained activation of the muscle metaboreflex in man. *Exp Physiol*. 2008 Feb;93(2):247-53.
64. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *ClinPhysiolFunct Imaging*. 2007 Sep;27(5):335-9.
65. Choi HM, Stebbins CL, Nho H, Kim KA, Kim C, Kim JK. Skeletal muscle metaboreflex is enhanced in postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jul;112(7):2671-8.
66. Greaney JL, Schwartz CE, Edwards DG, Fadel PJ, Farquhar WB. The neural interaction between the arterial baroreflex and muscle metaboreflex is preserved in older men. *Exp Physiol*. 2013 Oct;98(10):1422-31.
67. Chifamba J, Mbangani B, Chimhete C, Gwaunza L, Allen LA, Chinyanga HM. Vasomotor sympathetic outflow in the muscle metaboreflex in low birth weight young adults. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:37-42.
68. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, et al. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation*. 1991 Nov;84(5):2034-9.
69. Shoemaker JK, Kunselman AR, Silber DH, Sinoway LI. Maintained exercise pressor response in heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 1998 Nov;85(5):1793-9.
70. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Mar;280(3):H969-76.
71. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, et al. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H2988-96.
72. Dipla K, Zafeiridis A, Koidou I, Geladas N, Vrabas IS. Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Dec;299(6):H2090-6.

73. Delaney EP, Greaney JL, Edwards DG, Rose WC, Fadel PJ, Farquhar WB. Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Nov;299(5):H1318-27.
74. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):126-34.
75. Vieira PJ, Silva LR, Maldamer VZ, Cipriano G, Jr., Chiappa AM, Schuster R, et al. Skeletal muscle metaboreflex in patients with chronic renal failure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Aug 24.
76. Fitzgerald GK, Piva SR, Irrgang JJ. A modified neuromuscular electrical stimulation protocol for quadriceps strength training following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2003 Sep;33(9):492-501.
77. Stein C, Fritsch CG, Robinson C, Sbruzzi G, Plentz RD. Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2197-205.
78. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;17(3):254-60.
79. Maddocks M, Nolan CM, Man WD, Polkey MI, Hart N, Gao W, et al. Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Dec 14.
80. Maffiuletti NA. The use of electrostimulation exercise in competitive sport. *Int J Sports Physiol Perform*. 2006 Dec;1(4):406-7.
81. Mayr W, Bijak M, Girsch W, Hofer C, Lanmuller H, Rafolt D, et al. MYOSTIM-FES to prevent muscle atrophy in microgravity and bed rest: preliminary report. *Artif Organs*. 1999 May;23(5):428-31.
82. Glaviano NR, Saliba S. Can the Use of Neuromuscular Electrical Stimulation Be Improved to Optimize Quadriceps Strengthening? *Sports Health*. 2015 Nov 18.
83. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Oct;111(10):2399-407.

- 84.Theurel J, Lepers R, Pardon L, Maffiuletti NA. Differences in cardiorespiratory and neuromuscular responses between voluntary and stimulated contractions of the quadriceps femoris muscle. *RespirPhysiolNeurobiol*. 2007 Aug 1;157(2-3):341-7.
- 85.Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J CardiovascPrevRehabil*. 2010 Jun;17(3):254-60.
- 86.Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med*. 2014 Apr;108(4):609-20.
- 87.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;11:137.
- 88.Wageck B, Nunes GS, Silva FL, Damasceno MC, de Noronha M. Application and effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: systematic review. *Med Intensiva*. 2014 Oct;38(7):444-54.

## 5. ARTIGO

Revista pretendida: Clinical Rehabilitation

### **Different hemodynamic responses and metaboreflex activation are induced by neuromuscular electrical stimulation and isometric exercise in healthy subjects**

Aline Chagastelles Pinto de Macedo<sup>1,2</sup>, Andressa Silveira de Oliveira Schein<sup>1,2</sup>, Vinícius Marques Alves<sup>1,2,3</sup>, Paula Marmitt Zambelli<sup>1,2</sup>, Graciele Sbruzzi<sup>1,2</sup>, Beatriz D. Schaan<sup>1,2</sup>

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

2 Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

3 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil

#### **Abstract**

Introduction: NMES induces greater local muscle metabolic demand than voluntary isometric contractions. Since metabolic accumulation is essential to activate muscle metaboreflex, we hypothesize that NMES may induce metaboreflex responses. Objective: To evaluate hemodynamics responses and the possibility of metaboreflex activation induced by NMES session in upper and lower limbs compared with isometric exercise of healthy individuals. Methods: All participants performed two NMES protocols (frequency = 20 Hz, pulse duration = 500  $\mu$ s and overload of 1 Kg), one in the upper limbs (NMES/UP) and the other in the lower limbs (NMES/LL), and an isometric exercise protocol (IE) in upper limbs at 30% maximal voluntary contraction. Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR), blood flow (BF) and peripheral vascular

resistance (VR) at baseline, during the interventions (NMES or IE) and recovery periods with and without post-intervention circulatory occlusion (PICO+ and PICO-, respectively) to evaluate selectively metaboreflex response. Results: Twelve healthy subjects,  $47.7 \pm 9.4$  years, 13 women, body mass index  $26 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> was included. MBP and HR increase during NMES/UP and IE. During circulatory occlusion in NMES/UP and IE MBP remained elevated in PICO+ protocols whereas in PICO- returned to baseline values. In NMES/LL no significant elevations were observed in MBP during stimulation and post circulatory occlusion period. Muscle metaboreflex control (AUC differences between in PICO+ vs. PICO- of the VR) was not different between NMES/UP vs. IE ( $p=0.474$ ) and between NMES/UP vs. NMES/LL ( $p=0.448$ ). Conclusions: NMES and IE induce metaboreflex activation, but the hemodynamic responses differ between the interventions.

**Keywords:** metaboreceptors; blood flow; vascular resistance; functional electrical stimulation.

## **Introduction**

Acute bouts of isometric exercises promote increases in sympathetic nerve stimulation (1, 2) that induces peripheral vasoconstriction reducing blood flow in the inactive limb, and consequently increasing blood pressure, heart rate (HR) and cardiac output (3, 4). In part, these changes are determined by the activation of the metaboreflex that occurs when oxygen delivery is insufficient to supply the local muscle demand leading to an accumulation of local metabolites in active muscles (5-7). Thus, metaboreflex activation promote reduction in the blood flow in splanchnic, renal, and nonworking skeletal muscle vasculature and redirect blood flow to the exercising, metabolically active skeletal to that exercise imposed load is supported (8).

Metaboreflex evaluation is possible using a simple technique of post-exercise circulatory occlusion, which allows trapping of metabolites produced by muscle contraction in the active member to maintain hemodynamic changes even after exercise has ended (9). This reflex can be exacerbated, as is observed in heart failure (10), or can be attenuated, as is observed in chronic obstructive pulmonary disease (11). These changes have been associated with lower tolerance to exercise due to inadequate blood flow redistribution for exercising muscles (12, 13). Different interventions, such as exercise training (14) or transcutaneous electrical stimulation can affect the metaboreflex response (15).

Neuromuscular electrical stimulation (NMES) is a valuable and well-tolerated therapeutics for patients with reduced tolerance to exercise or those who exhibit early fatigue during exercise (16, 17). This therapy is applied through surface electrodes that reach motor fibers promoting an involuntary muscle contraction that can mimic resistance exercise (18). When used regularly (training), increased strength (19) endurance (20), functional capacity (21) and quality of life (22) are expected. Recently,

it has been shown that NMES training promotes the reduction of muscle sympathetic nerve activity and improves local blood flow in patients with decompensated heart failure (14). Moreover, NMES is a safe therapy because blood pressure and heart rate change slightly during (23, 24) and after (21, 25) application. However, NMES induces greater local muscle metabolic demand than voluntary isometric contractions (26). Since metabolic accumulation is essential to activate muscle metaboreflex, we hypothesize that NMES may induce the metaboreflex in healthy subjects. The first aim of this study was to investigate whether changes in blood flow and vascular resistance differ between NMES and isometric exercise. Since training with NMES is usually applied in lower limbs (17, 27) the second aim of this study was to investigate whether metaboreflex activation induced by NMES differ between arms and legs.

## **Methods**

### **Participants and study design**

We conducted a randomized clinical trial crossover with healthy sedentary subjects aged 35-62 years. Exclusion criteria were: previous cardiovascular or neurological disease, cancer and vascular disorders, prominent varicose veins, self-reported reduced peripheral sensitivity, and contraindications for practicing exercise. All study procedures were approved by the institutional review board (CEP-HCPA, number 14-0359) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT02448030). All participants signed an informed consent form before enrollment. Selection, evaluation and protocols were performed at the Exercise Pathophysiology Laboratory of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between February and December 2015.

After enrollment, clinical and anthropometric evaluations were performed. Then, subjects performed two NMES interventions, in the upper



(NMES/UP) and lower limbs (NMES/LL), and an isometric exercise (IE) intervention in the upper limbs. The protocols were performed during three visits to the laboratory. In each visit, participants were submitted to each of the interventions (NMES/UP, NMES/LL or IE) followed by circulatory occlusion (PICO+) or not (PICO-, control). The interventions and the post-intervention procedures were performed in a random order.

### **Interventions**

**Neuromuscular electrical stimulation:** NMES was applied through an electrical stimulator (Neurodyn II, Ibramed, São Paulo, Brazil) on the wrist flexor and knee extensor muscles for an evaluation of the upper and lower limbs, respectively. The NMES parameters were: symmetrical biphasic pulsed current, frequency = 20 Hz, pulse duration = 500  $\mu$ s, ON time = 60s, OFF time = 1s, total stimulus time = 5 minutes in PICO- interventions and in PICO+ total time was determined by participant tolerance according to the Borg scale (28), but limited to 30 minutes duration. The intensity of the NMES was individually adjusted at the maximum tolerated without the onset of pain, aiming at total wrist flexion and knee extension. An overload of one kilogram was added to the distal portion of the limb. Self-adhesive hypoallergenic electrodes (45 x 50 mm in upper limbs and 50 x 90 mm in lower limbs) were positioned at the motor point, identified by muscle surface mapping (29).

**Isometric exercise:** Before performing the IE protocol, maximal voluntary contraction (MVC) of the dominant arm in dorsal decubitus was determined in triplicate with a handgrip (Jamar® Hydraulic Hand Dynamometer, Sammons Preston CO, Bolingbrook, Illinois, USA) with an one-minute interval between evaluations (30). Individuals were instructed to breathe normally, avoiding the Valsalva maneuver and were verbally encouraged to achieve their greatest strength during each repetition. The

IE protocol was performed with 30% of the MVC for three minutes (31, 32) in the same position as the MVC evaluation. Participants were instructed to not compensate any of the muscle and were verbally stimulated to maintain the strength during the entire time of the intervention.

### **Metaboreflex selective activation**

Metaboreflex selective activation was evaluated by PICO+, performed in the active limb, in comparison to the control intervention, identified as PICO-. During PICO+ interventions, a cuff was inflated in the proximal region of the NMES or IE member 10 seconds before the protocol ended, and was maintained for three minutes after the intervention. This maneuver isolates metabolites produced by muscle contraction evoking muscle metaboreflex activation in response to intervention, in the absence of mechanoreflex and central command (33, 34). A 20-min interval was allowed between each intervention (PICO+/PICO-).

### **Randomization**

All participants were randomized to NMES/UP or IE protocols and to PICO+ and PICO- interventions according to computer-generated sequences, which were handled by a researcher who was not involved in the study, configuring the first and second crossover parts of the study, respectively. The NMES/LL protocols were performed one month later.

### **Outcomes and evaluations**

Our primary outcome was the variation in peripheral vascular resistance that characterizes reflex sympathetic activity during the metaboreflex selective activation to maintain the pressure reflex. Blood flow, mean blood pressure (MBP), and HR variations were secondary outcomes.

**Vascular resistance (VR):** Forearm vascular resistance (FVR) and calf vascular resistance (CVR) were calculated from the ratio between MBP (mmHg) and blood flow (33).

**Blood flow:** The assessment of forearm blood flow (FBF) and calf blood flow (CBF) were performed with venous occlusion plethysmography (35), during upper and lower limb interventions, respectively (36). Prior to initiating the assessments and interventions, all subjects were placed in dorsal decubitus and rested for 15 minutes with the limb to be assessed positioned above the heart level to ensure adequate venous drainage. Protocols (IE or NMES) were performed on the dominant limb and FBF/CBF evaluation was performed on the contralateral limb. An unbiased investigator manually analyzed all flow records.

**Mean blood pressure and HR:** Simultaneous records were performed using a non-invasive oscillometric device (Dinamap®, Critkon, USA). Measurements were performed minute-by-minute during rest, NMES/IE and PICO+/PICO- moments. The cuff was positioned on the right lower limb during upper limb NMES/IE protocols and in the right upper limb during NMES lower limbs protocols.

#### **Statistical analysis and sample size**

We performed a Shapiro-Wilk test to verify data normality. Data is presented as means and standard deviations or median and interquartile ranges. Interventions were compared by generalized estimation equations (GEE) and Bonferroni for the *post-hoc* test. Hemodynamics data is presented in an estimated mean and standard error calculated by GEE. Muscle metaboreflex control of blood flow and vascular resistance was estimated by subtracting the area under the curve with circulatory occlusion (PICO+) from the area under the curve without circulatory occlusion (PICO-). Muscle metaboreflex control was compared between protocols by Student's test-T for

parametric data and by Friedman test for non-parametric data. Statistical significance was accepted when  $P < 0.05$ . Data was analyzed using SPSS Statistics for Windows version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

The sample size was calculated assuming a FVR reduction of 3.5 units and a standard error of 3.8 units during isometric exercise, considering that NMES has a 75% effect similar to the exercise, a statistical power of 80% and a type I error of 5%. (36).

## **Results**

Twenty-six healthy volunteers were evaluated, and 20 completed all assessments and were analyzed. The reasons for discontinuation/exclusion were: lack of time to proceed with the evaluations ( $n = 3$ ), moved to another city ( $n = 1$ ) and use of new medications that possibly would interfere in the analyses ( $n = 2$ ). The characteristics of the individuals included are presented in table 1. Duration of NMES application in PICO + interventions was 10.5 (14.7-10.7) minutes in the upper limbs and 20.0 (17.2-23.6) minutes in the lower limbs. No participant complained of significant pain or discomfort during NMES or circulatory occlusion.

[Insert table 1]

Figure 1 shows results of MBP and HR during and after the interventions. During the interventions NMES/UP (panel A) and IE (panel E) MBP increased 13% ( $p < 0.001$ ) and 27% ( $p < 0.001$ ), respectively, while during NMES/LL (panel C) MBP increased only in the fourth minute (I4) by 4.5% ( $p = 0.008$ ). In this same period the HR increased 3.5% ( $p = 0.032$ ), 4.5% ( $p = 0.010$ ) and 14.6% ( $p < 0.001$ ) during NMES/UP (panel B), NMES/LL (panel D) and IE (panel F), respectively.

[Insert figure 1]

After the NMES/UP, during the metaboreflex evaluation (PICO+ vs. PICO-), MBP increased steadily in PICO+, but not in PICO- ( $p < 0.001$ , panel A), similarly to what happened after IE ( $p < 0.001$ , panel E), while after NMES/LL (panel C) MBP was similar to the baseline. Heart rate was reduced in the first minute of PICO+ vs. PICO- ( $p = 0.001$ ) after NMES/UP (panel B), but did not change after NMES/LL (panel D) and IE (panel E) at the same time.

Figure 2 shows results of FVR, FBF (NMES/UP and IE) CVR and CBF (NMES/LL). During NMES/UP (panel A) FVR increased 23-36.7% ( $p = 0.007$ ). This increase also occurred during IE, by 33%, although with no statistical significance ( $p = 0.384$ , panel E). Interestingly, CVR during NMES/LL (panel C) increased around 23% ( $p < 0.001$ ). During NMES/UP (panel B) there was a reduction of 40% ( $p = 0.001$ ) in FBF at the final minute of intervention in the protocols followed by PICO+ in relation to protocols followed by PICO-, while during IE the reduction observed (4%) did not reach statistical significance ( $p = 0.348$ , panel F). During NMES/LL a CBF reduction of 13.6% ( $p = 0.05$ , panel D) was observed.

[Insert figure 2]

During the selective activation of the metaboreflex after NMES/UP (Figure 2, panel A) there was a sustained increase in FVR at the first minute (O1) and at the second minute (O2) of the maneuver ( $p = 0.019$  and  $p = 0.005$ , respectively), when comparing PICO+ vs. PICO- protocols. After the NMES/LL (panel C) there was an increase in CVR at the first minute (O1,  $p = 0.038$ ). No significant changes in FVR were observed during the metaboreflex activation after IE (panel E). An elevation in FBF at the third minute of PICO+ vs. PICO- (panel B,  $p < 0.001$ ) was observed after NMES/UP. After IE (panel F) the FBF remained similar to baseline ( $p = 0.373$ ). Conversely, after

NMES/LL (panel D) CBF was reduced in the second minute of PICO+ vs. PICO- ( $p=0.028$ ).

Muscle metaboreflex activation was evaluated by the delta AUC (differences between the PICO+ vs. PICO-) of the FVR, CVR, FBF and CBF. These analyses were done in order to evaluate whether the muscle metaboreflex activation was different between upper limbs protocols (NMES/UP vs. IE) and between upper and lower limbs (NMES/UP vs. NMES/LL). No differences were observed between AUC of the FVR on the upper limbs protocols ( $8.1 \pm 15.0$  units vs.  $5.25 \pm 11.9$  units;  $p=0.474$ ). In addition, comparing FVR (NMES/UP) with CVR (NMES/LL), they did not differ [ $8.1$  (-3.0–14.7) units vs.  $9.9$  (-9.1–19.0) units;  $p=0.371$ ]. Similarly, we did not find differences in AUC of the FBF between upper limbs protocols [ $-0.6$  (-0.8–1.4) ml/min/100g vs.  $-0.03$  (-0.9–1.2) ml/min/100g;  $p=1.000$ ], or between FBF (NMES/UP) and CBF (NMES/LL) [ $-0.6$  (-0.8–1.4) ml/min/100g vs.  $-0.5$  (-1.2–0.2) ml/min/100g;  $p=0.180$ ].

### **Discussion**

This is the first study to evaluate the hemodynamic responses of NMES followed by circulatory occlusion to determine activation of metaboreflex in healthy subjects. The MBP and HR responses were different during PICO+ after NMES/UP, NMES/LL and IE. However, similar changes were observed in the magnitude of the metaboreflex activation between NMES and IE in upper limbs and between NMES in upper and lower limb protocols. Moreover, during NMES/UP and IE the MBP, HR and FVR were elevated, while FBF was reduced. These same results were also observed during NMES/LL, but with a smaller magnitude.

Our results showed that both NMES/UP and IE determined metaboreflex activation, eliciting similar responses, increasing FVR and decreasing FBF. This could

be related to the accumulation of local metabolites, as demonstrated by Muthalib et al. They showed that 10 seconds of maximal voluntary isometric contractions compared with NMES at 30% MVC in the upper limbs similarly increases local muscle metabolic demand in healthy subjects. On the other hand, Jubeau et al observed a greater intracellular acidosis during NMES compared with isometric voluntary exercise performed at same intensity, suggesting that metabolic demand in NMES is higher (26). However, the MVC reached during NMES was not evaluated in our study and it is possible that the intensity was not the same of that induced by IE.

During the PICO+ after NMES/UP and NMES/LL the VR was increased, suggesting that metabolites produced by muscular contractions induced by NMES were able to increase sympathetic drive causing peripheral vasoconstriction. Additionally, during PICO+ after NMES/UP, MBP remained high due to vasoconstriction, but this did not occur during PICO+ after NMES/LL interventions. In relation to lower limbs, previous studies are in agreement with our results, reporting that NMES does not induce increases in blood pressure of the healthy subjects when the vastus lateralis, vastus medialis (37) and calf muscles (38) were stimulated, as well as the lower limbs of the critically ill patients (23, 24). To our knowledge, only one previous study evaluated blood pressure in upper limbs compared to lower limbs during NMES, in elderly and young healthy subjects, showing higher blood pressure in upper limbs in relation to lower limbs, which is in disagreement with our results. In this study, a possible hypothesis that explains this difference between upper and lower limbs is the high frequency of stimulation utilized for upper limb protocols and low frequency for lower limbs (39).

Pulse frequency stimulation of the NMES is an important parameter because it determines the main type of muscle fiber stimulated (40). For tetanic contraction of type

I muscle fibers to occur lower stimulus frequencies are needed, around 20 Hz, whereas for type II fibers higher frequencies are necessary, around 30 to 50 Hz (41). Therefore, high frequencies promote greater metabolic demand and consequently a greater elevation in blood pressure induced by activation of the metaboreflex (42). In our study the same frequency was applied for both interventions (20Hz) and MBP was increased only in NMES/UP. Thus, apparently, these different responses in blood pressure between the upper and lower limb protocols observed in our study may not be related to the type of fiber stimulated. Hence, other alternative explanations emerge, such as the location in which the efferent responses are evoked by upper and lower limbs, the amount of nerve afferents per unit of muscle tissue, and the size of the muscular mass involved in generating the cardiovascular response (9).

Finally, we observed that rise in MBP and HR during NMES was lower than that induced by IE, although no statistical test was applied for this comparison. Additionally, during the two first minutes of PICO+ a rise in the FVR and CVR and reduction in FBF and CBF (sympathetic stimulus) were shown in NMES interventions, but were not observed in IE. These results may suggest that during NMES the muscle afferents can be partially blocked. This finding is in agreement with studies by the Dempsey's group that showed reduced responses in blood pressure, HR and ventilation when group III and IV afferents were blocked (43, 44).

The main limitation of our study was the different times of the protocols between interventions. The NMES parameters were based on the clinical applicability for rehabilitation (low frequency and large pulse width), but the ON time (60 seconds contractions) and OFF time (1 second no contraction) were adjusted to mimic the IE, and time application of the current was self-determined, implicating in a non-similar stimulus evoked by NMES when compared to IE. Additionally, we did not evaluate the



cardiac output and muscle sympathetic nerve activation that are frequently used to evaluate metaboreflex activation.

### **Conclusion**

Our study shows that NMES followed by circulatory occlusion induces metaboreflex activation resulting in a reduction of blood flow (FBF and CBF) and an increase in vascular resistance (FVR and CVR) in inactive muscles of arms and legs. In addition, isometric exercise followed by circulatory occlusion increased MBP, but did not change FBF and FBF. This data suggests that both NMES and isometric voluntary exercise induces metaboreflex activation with different hemodynamic responses.

### **Clinical messages**

- NMES induces similar metaboreflex activation to isometric exercise.
- NMES induces hemodynamics responses in MBP and HR of lower magnitude than IE.

### **Acknowledgements**

The authors acknowledge Simone Posser, Dr for assistance with data acquisition; Research and Development Service in Biomedical Engineering for to build support utilized in lower limbs protocols.

### **Declaration of Conflicting Interests**

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding**

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## References

1. Fisher JP, White MJ. Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise. *Exp Physiol*. 2004 Nov;89(6):639-46.
2. Sadamoto T, Mutoh Y, Miyashita M. Cardiovascular reflexes during sustained handgrip exercise: role of muscle fibre composition, potassium and lactate. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1992 1992/07/01;65(4):324-30.
3. McCloskey DI, Mitchell JH. The use of differential nerve blocking techniques to show that the cardiovascular and respiratory reflexes originating in exercising muscle are not mediated by large myelinated afferents. *J Physiol*. 1972 Apr;222(1):50p-1p.
4. Kaufman MP. Metaboreflex control of the heart. *J Physiol*. 2010 Apr 1;588(Pt 7):1037-8.
5. O'Leary DS. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol (1985)*. 1993 Apr;74(4):1748-54.
6. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*. 2010 Apr 1;588(Pt 7):1117-27.
7. Ichinose M, Saito M, Wada H, Kitano A, Kondo N, Nishiyasu T. Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. *J Physiol*. 2002 Nov 1;544(Pt 3):939-48.
8. Delp MD, O'Leary DS. Integrative control of the skeletal muscle microcirculation in the maintenance of arterial pressure during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2004 Sep;97(3):1112-8.

9. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Aug;199(4):367-83.
10. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, et al. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H2988-96.
11. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, Ribeiro JP. Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jan;40(1):9-14.
12. Vieira PJ, Silva LR, Maldamer VZ, Cipriano G, Jr., Chiappa AM, Schuster R, et al. Skeletal muscle metaboreflex in patients with chronic renal failure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Aug 24.
13. Fadel PJ. Reflex control of the circulation during exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 4:74-82.
14. Groehs RV, Antunes-Correa LM, Nobre TS, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC, et al. Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Oct;23(15):1599-608.
15. Santos FV, Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, Ribeiro JP, Cipriano G. Interferential electrical stimulation improves peripheral vasodilatation in healthy individuals. *Braz J Phys Ther*. 2013 2013 May-Jun;17(3):281-8.
16. 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.

17. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 Jun;17(3):254-60.
18. 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;11:137.
19. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Levy P, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1540-8.
20. Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax.* 2002 Apr;57(4):333-7.
21. Lee SY, Im SH, Kim BR, Choi JH, Lee SJ, Han EY. The effects of neuromuscular electrical stimulation on cardiopulmonary function in healthy adults. *Ann Rehabil Med.* 2012 Dec;36(6):849-56.
22. Gomes Neto M, Oliveira FA, Reis HF, de Sousa Rodrigues- E, Bittencourt HS, Oliveira Carvalho V. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Physiologic and Functional Measurements in Patients With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016 2016 May-Jun;36(3):157-66.

23. Iwatsu K, Yamada S, Iida Y, Sampei H, Kobayashi K, Kainuma M, et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation immediately after cardiovascular surgery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Jan;96(1):63-8.
24. 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.
25. Dobšák P, Tomandl J, Spinarova L, Vitovec J, Dusek L, Novakova M, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation and aerobic exercise training on arterial stiffness and autonomic functions in patients with chronic heart failure. *Artif Organs.* 2012 Oct;36(10):920-30.
26. Jubeau M, Y LEF, Duhamel G, Wegrzyk J, Confort-Gouny S, Vilmen C, et al. Localized metabolic and t2 changes induced by voluntary and evoked contractions. *Med Sci Sports Exerc.* 2015 May;47(5):921-30.
27. Stein C, Fritsch CG, Robinson C, Sbruzzi G, Plentz RD. Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2197-205.
28. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
29. Gobbo M, Maffioletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:17.
30. Kitahara A, Hamaoka T, Murase N, Homma T, Kurosawa Y, Ueda C, et al. Deterioration of muscle function after 21-day forearm immobilization. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Oct;35(10):1697-702.

31. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Mar;280(3):H969-76.
32. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Apr;112(4):1327-34.
33. Kon H, Nakamura M, Arakawa N, Hiramori K. Muscle metaboreflex is blunted with reduced vascular resistance response of nonexercised limb in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2004 Dec;10(6):503-10.
34. McNulty CL, Moody WE, Wagenmakers AJ, Fisher JP. Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014 Aug;39(8):861-70.
35. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Dec;52(6):631-46.
36. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Aug;281(2):H469-75.
37. Tracy JE, Currier DP, Threlkeld AJ. Comparison of selected pulse frequencies from two different electrical stimulators on blood flow in healthy subjects. *Phys Ther.* 1988 Oct;68(10):1526-32.
38. Walker DC, Currier DP, Threlkeld AJ. Effects of high voltage pulsed electrical stimulation on blood flow. *Phys Ther.* 1988 Apr;68(4):481-5.

39. White MJ, Carrington CA. The pressor response to involuntary isometric exercise of young and elderly human muscle with reference to muscle contractile characteristics. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;66(4):338-42.
40. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Oct;111(10):2399-407.
41. Bajd T, Kralj A, Stefancic M, Lavrac N. Use of functional electrical stimulation in the lower extremities of incomplete spinal cord injured patients. *Artif Organs*. 1999 May;23(5):403-9.
42. Gregory CM, Bickel CS. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys Ther*. 2005 Apr;85(4):358-64.
43. Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Oct;109(4):966-76.
44. Dempsey JA, Blain GM, Amann M. Are type III-IV muscle afferents required for a normal steady-state exercise hyperpnoea in humans? *J Physiol*. 2014 Feb 01;592(3):463-74.



### Figure legends

Figure 1- Mean blood pressure (MBP, Panels A, C and E) and heart rate (HR, Panels B, D and F) during NMES/UP (neuromuscular electrical stimulation in the upper limbs), NMES/LL (neuromuscular electrical stimulation in the lower limbs) and IE (isometric exercise) and after PICO+/PICO- protocols (post-intervention circulatory occlusion or control occlusion - metaboreflex selective activation or placebo).

Baseline: mean of 3 minutes; I1: first minute of intervention (NMES or IE); I2: second minute of intervention (NMES or IE); I3: third minute of intervention (NMES or IE); I4: fourth minute of intervention (NMES); IF: final minute of intervention (NMES). Data are means and standard errors;  $\text{¥}$ <0.05 during NMES/UP or NMES/LL or IE vs. baseline; \* $p$ <0.05 PICO+ vs. baseline; # $p$ <0.05 PICO- vs. baseline; † $p$ <0.05 between PICO+ vs. PICO;

Figure 2- Forearm vascular resistance (FVR, Panels A and E), calf vascular resistance (CFV, panel C), forearm blood flow (FBF, Panels B and F) and calf blood flow (CBF, panel D) during NMES/UP (neuromuscular electrical stimulation in the upper limbs), NMES/LL (neuromuscular electrical stimulation in the lower limbs) and IE (isometric exercise) and after PICO+/PICO- protocols (post-intervention circulatory occlusion or control occlusion - metaboreflex selective activation or placebo).

Baseline: mean of 3 minutes; I1: first minute of intervention (NMES or IE); I2: second minute of intervention (NMES or IE); I3: third minute of intervention (NMES or IE); I4: fourth minute of intervention (NMES); IF: final minute of intervention (NMES). Data are means and standard errors;  $\text{¥}$ <0.05 during NMES/UP or NMES/LL or IE vs. baseline; \* $p$ <0.05 PICO+ vs. baseline; # $p$ <0.05 PICO- vs. baseline; † $p$ <0.05 between PICO+ vs. PICO;

Table 1- Characteristics of subjects

Variables	Subjects (n=20)
Age (years)	47.7 ± 9.4
Gender, female – n (%)	13 (65)
Weight (Kg)	75.1 ± 11.4
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 3.4
SBP (mmHg)	121.2 ± 15.0
DBP (mmHg)	74.9 ± 11.2
MBP (mmHg)	91.7 ± 13.2
HR (bpm)	74.2 ± 7.3
MVC	38.2 ± 9.2

Data are presented as mean and standard deviation. BMI= Body mass index; SBP =systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; MBP= mean blood pressure; HR= heart rate; MVC= maximal voluntary contraction.

Figure 1

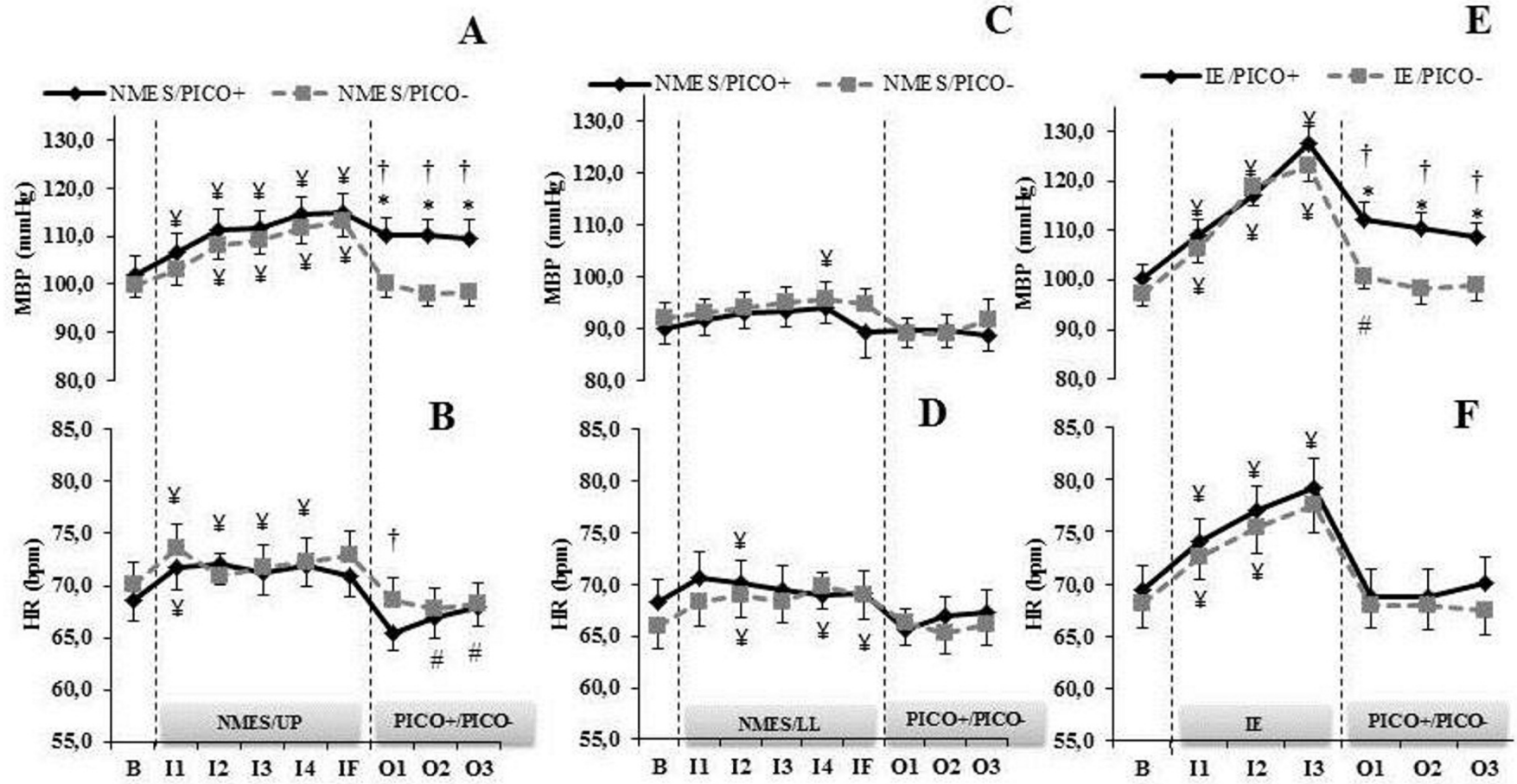
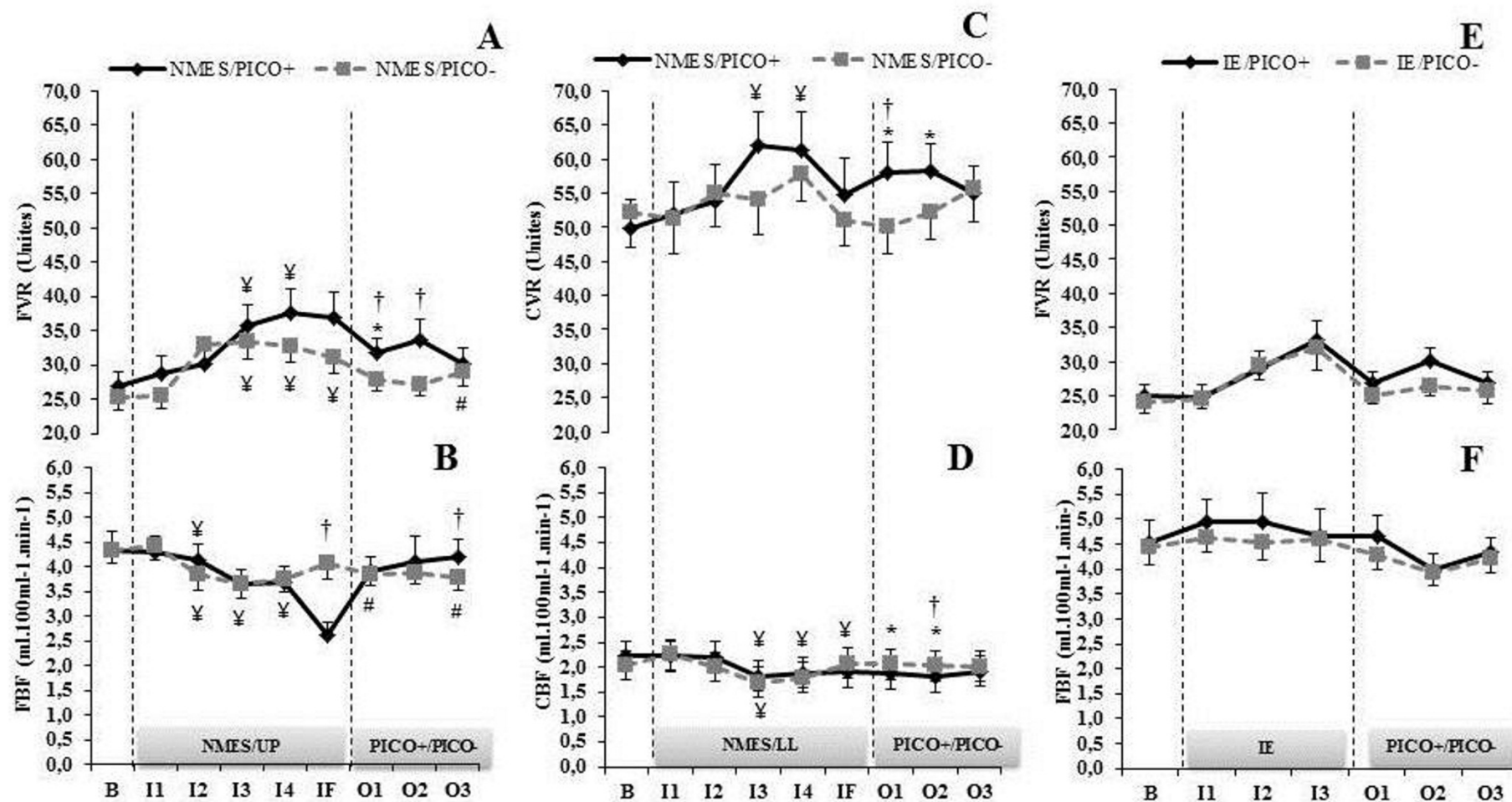


Figure 2



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta dissertação indicam que os mecanismos envolvidos para a manutenção da resposta pressórica durante a ativação seletiva do metaborreflexo induzidos pela EENM comparados do EI foram diferentes. Surpreendentemente, em membros superiores, ao final do momento de ativação seletiva do metaborreflexo o fluxo sanguíneo no membro contralateral da EENM apresentava-se elevado em comparação aos controles, resposta esta não observada no grupo EI. Estes achados importantes nos levam a acreditar que uma resposta semelhante possa ocorrer durante o uso desta terapia em outros pacientes portadores de doenças metabólicas ou cardiovasculares, em especial na insuficiência cardíaca, em que os efeitos da ativação metaborreflexa já estão bastante descritos na literatura. Além disso, outras avaliações como o débito cardíaco e ativação nervosa simpática da musculatura poderiam explicar de forma mais precisa estes mecanismos de manutenção da resposta pressórica.

Adicionalmente, outras hipóteses surgiram frente aos resultados observados em membros inferiores, que poderão ser explorados em futuros estudos. Como: os mecanismos que causaram a não elevação da frequência cardíaca e da PAM durante a EENM poderiam ser explicadas pela avaliação do controle autonômico e da ativação nervosa simpática neuromuscular?