

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR PÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Luma Zanatta de Oliveira

Porto Alegre,
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR PÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Luma Zanatta de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de doutor.

Orientadora: Prof^a Dr^a Graciele Sbruzzi.

Porto Alegre,
2021

FICHA DE CATALOGAÇÃO

CIP - Catalogação na Publicação

Zanatta de Oliveira, Luma
Estimulação elétrica neuromuscular pós transplante
de pulmão / Luma Zanatta de Oliveira. -- 2021.
52 f.
Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Transplante de pulmão. 2. Estimulação elétrica .
3. Reabilitação Pulmonar. I. Sbruzzi, Graciele,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

“Aos pacientes que possibilitaram o desenvolvimento desse estudo. Muito obrigada pela disponibilidade, atenção e carinho.”

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado incentivando, apoiando, dando amor e carinho. Não tenho palavras para agradecer tudo que sempre fazem por mim. Com certeza que não teria chegado até aqui, se não fosse pelo apoio de vocês.

À minha querida amiga de todas as horas, Nathália Schneider. Mesmo de longe se fez muito presente e o teu apoio foi fundamental.

À minha querida amiga, Aline Miozzo. Muito obrigada pelo acolhimento em Porto Alegre, por sempre escutar meus desabafos, inseguranças e compartilhar comigo momentos de alegria. Com certeza, minha fase em POA foi muito mais leve porque tenho você. Muito obrigada por estar ao meu lado nessa jornada.

As minhas colegas, Amanda, Tatiana, Ana Paula, Gabriela e Jociane. Obrigada pela ajuda durante as coletas. Vocês foram fundamentais.

À minha parceira de doutorado e amiga, Isadora Sisto que encarou esse desafio junto comigo. Obrigada pela parceria e amizade.

As minhas colegas Renata Saltiel e Aline Azambuja. Obrigada por sempre estarem comigo durante essa caminhada, pela ajuda e amizade. Com certeza, vocês tornaram esse processo mais leve e divertido.

À minha orientadora profa. Dra Graciele Sbruzzi. Obrigada pela confiança, paciência e excelente orientação. Aprendi muito com você.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
21. Doença pulmonar intersticial.....	14
2.1.1 Etiologia.....	14
2.1.2 Fisiopatologia.....	15
3. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	16
4. Transplante pulmonar.....	16
4.1 Indicações e contraindicações.....	17
4.2 Transplante pulmonar e Corona Vírus.....	18
4.3 Fraqueza muscular no transplante pulmonar.....	18
4.4 Reabilitação no transplante pulmonar.....	19
4.5 Reabilitação através da Estimulação Elétrica Neuromuscular.....	20
4.6 Fraqueza muscular em pacientes críticos.....	21
4.7 Estimulação Elétrica Neuromuscular em pacientes críticos.....	22
5. JUSTIFICATIVA.....	25
6. OBJETIVOS.....	26
6.1 Objetivo geral.....	26
6.2 Objetivos específicos.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
8. ARTIGO CIENTÍFICO I.....	32
9. CONCLUSÃO.....	51
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;

GC – Grupo controle;

GI – Grupo intervenção;

EENM – Estimulação elétrica neuromuscular;

TXP – Transplante pulmonar;

TX - Transplante;

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;

VMI – Ventilação mecânica invasiva;

TSL – Teste senta e levanta;

MRC – *Medical Research Council*;

TC6min – Teste de caminhada de seis minutos;

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1: Características da amostra.....	46
Tabela 2: Efeitos pré e pós-intervenção para força muscular e..... capacidade funcional.	48
Tabela 3. Resposta pré e pós-intervenção para espessura muscular,..... área da secção transversa e ecogenicidade.	49

LISTA DE FIGURAS

Artigo

Figura 1. Fluxograma50

RESUMO

Introdução: Após o transplante (TX) pulmonar, algumas complicações como redução da massa muscular, fraqueza muscular e incapacidade funcional podem ser observadas. A reabilitação com estimulação elétrica neuromuscular (EENM) é importante para a recuperação do indivíduo, nos aspectos funcionais, e na minimização no tempo de internação hospitalar. O objetivo principal foi comparar o efeito da EENM com a fisioterapia convencional sobre a morfologia do músculo quadríceps femoral e, secundariamente sobre a força muscular e capacidade funcional em pacientes pós transplante de pulmão (TXP). Foram randomizados 15 pacientes: seis no grupo intervenção (GI) que receberam EENM e fisioterapia e nove no grupo controle (GC) que receberam apenas a fisioterapia. A avaliação de força (através do teste senta e levanta – TSL e MRC – *Medical Research Council*) e morfologia muscular (por ultrassonografia) foi realizada em três momentos: na UTI (pré) antes de iniciar o acompanhamento; alta da UTI e nas unidades de internação pré alta hospitalar (pós); e a capacidade funcional (através do teste de caminhada de seis minutos – TC6) foi avaliada pré TXP e após alta hospitalar. Não houve diferença entre os grupos em relação a força muscular e a capacidade funcional. Contudo, nas avaliações de morfologia muscular, o GI apresentou melhora na espessura do vasto lateral direito (VLD) em relação ao GC ($p < 0,01$) e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral e aumento na área da secção transversa intra grupo. O tamanho de efeito intra-grupos foi considerado para o TSL fraco (0,23) e alto para o TC6 (1,00) para o GC e para o GI médio (0,53) e fraco (0,30) e, entre-grupos o TSL apresentou tamanho de efeito alto e no TC6 tamanho de efeito médio (0,539), para GC. Concluímos que o GI apresentou melhora na espessura muscular do VLD comparado ao GC e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral. Porém, a EENM não foi capaz de fornecer benefícios nos demais desfechos e demais musculaturas. Portanto, são necessários mais estudos com maior tamanho amostral.

Palavras-chave: Transplante de pulmão; Ensaio clínico randomizado; Estimulação elétrica; Reabilitação pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: After lung transplantation (TX), some complications such as reduced muscle mass, muscle weakness and functional disability can be observed. Rehabilitation with neuromuscular electrical stimulation (NMES) is important for the recovery of the individual, in the positive aspects and in minimizing the length of hospital stay. The main objective was to compare the effect of NMES with conventional physiotherapy on the morphology of the quadriceps femoris muscle and, secondarily, on muscle strength and functional capacity in patients after lung transplantation (LTx). Fifteen patients were randomized: six in the intervention group (IG) who received NMES and physical therapy and nine in the control group (CG) who received only physical therapy. The evaluation of strength (through the sit-and-stand test - SST10 and MRC - Medical Research Council) and muscle morphology (by ultrasound) was carried out in three moments: in the ICU (pre) before starting the follow-up; discharge from the ICU and in the pre-hospital discharge units (post); and functional capacity (through the six-minute walk test - 6MWT) was assessed before LTx and after hospital discharge. There was no difference between the groups regarding muscle strength and functional capacity. However, in muscle morphology assessments, the IG showed an improvement in the thickness of the vastus lateralis right (VLD) in relation to the CG ($p < 0.01$) and the CG showed a reduction in the thickness of the femoral rectum and an increase in the area of the intra transversal section. group. The intra-group effect size was considered for the weak SST10 (0.23) and high for the 6MWT (1.00) for the CG and for the medium (0.53) and weak (0.30) IG, and, between groups, the SST10 had a high effect size and, in the 6MWT, a medium effect size (0.539), for CG. We concluded that the IG showed an improvement in the muscular thickness of the VLD compared to the CG and the CG showed a reduction in the thickness of the rectus femoris. However, NMES was not able to provide benefits in other outcomes and other muscles. Therefore, more studies with a larger sample size are needed.

Keywords: Lung transplantation; Randomized clinical trial; Electrical stimulation; Pulmonary rehabilitation.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão (TXP) é uma das opções de tratamento quando alguma pneumopatia encontra-se em estágio avançado. Cabe lembrar que não existe prioridade para transplante (TX) na fila de espera, mas a única indicação é a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias pós TXP segundo a legislação brasileira.¹ Na última década, a sobrevida aumentou de 4,3 anos (1990 -1998) para 6,5 anos (2009 -2016) e após o primeiro ano de TX a média é de 8,3 anos.² O grande volume de cirurgias e a organização pré-operatória com receptor e doador do TX, são indicativos positivos para esse aumento.³ Embora a qualidade de vida geralmente melhora após o TXP, a funcionalidade desses pacientes pode permanecer inferior a indivíduos saudáveis da mesma idade.^{4,5} Isso porque, os receptores apresentam no pré operatório redução na resistência e força do músculo quadríceps femoral e essas alterações podem permanecer por até três anos após receber o órgão.⁶ Além disso, os medicamentos imunossupressores podem causar disfunção mitocondrial, inibição da expressão de hipertrofia muscular e genes de remodelação que alteram a energia do metabolismo^{7,8}, contribuindo para o diagnóstico de sarcopenia.

Dessa maneira, a redução da atividade física e a atrofia muscular esquelética pós cirurgia acabam sendo inevitável e geram uma cascata de efeitos negativos nos pacientes, que ficam vulneráveis a quedas, fraturas, alterações de mobilidade, redução da qualidade de vida e mortalidade. Somado a isso, o desuso da musculatura do quadríceps femoral ocasiona redução da utilização de oxigênio, menor atividade das enzimas oxidativas e acidose láctica⁹. Contribuindo para redução da força muscular periférica e capacidade funcional limitada.

Nesse sentido, protocolos de estimulação elétrica neuromuscular (EENM) são aplicados na reabilitação para prevenir e treinar a fraqueza muscular do músculo quadríceps femoral. Unidades nervosas recrutadas pela corrente elétrica, ativam as fibras musculares e podem melhorar a força muscular, resistência, preservar o músculo e massa muscular após período reduzido de mobilidade devido a doença, lesão ou cirurgia.^{10, 11} Desse modo, a EENM é utilizada como estratégia de um programa de reabilitação para indivíduos que em decorrência de alguma doença estão inativos.¹⁰

Valenzuela et al¹² realizaram uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados, para avaliar a EENM em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise. Dos desfechos avaliados, força do músculo quadríceps femoral, preensão palmar, capacidade

funcional, arquitetura muscular, qualidade de vida e variáveis bioquímicas e cardiovasculares, os autores concluíram em seu estudo, que: a EENM é segura, prática e eficaz na capacidade funcional e força muscular para pacientes em hemodiálise. Já Sumin et al,¹³ aplicaram a EENM na reabilitação precoce de 19 pacientes com complicações no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. Os autores encontraram resultados significativos no grupo EENM apenas para a força dos extensores do joelho, em relação aos outros desfechos (preensão palmar, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e área da secção transversa) não houve diferença entre os grupos avaliados. No entanto, apesar de encontrarmos na literatura estudos com a EENM em diferentes populações, as evidências são escassas em relação a essa modalidade terapêutica e pacientes pós TX. Até o momento, dois estudos avaliaram os efeitos da EENM em pacientes após TX: Hanada et al¹⁴ avaliou os desfechos de espessura, força muscular e capacidade funcional pós TX de fígado e, Vaquero et al¹⁵ analisou o pico de VO₂ após TX cardíaco. Em nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram os efeitos da EENM em pacientes pós TXP que avaliaram os efeitos em desfechos, como arquitetura e ecogenicidade muscular.

Assim, essa tese de doutoramento tem como objetivos comparar o efeito da EENM com a fisioterapia convencional, sobre a força muscular, capacidade funcional, arquitetura e ecogenicidade muscular do músculo quadríceps femoral em pacientes pós TXP, através de um ensaio clínico randomizado.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Pulmonar Intersticial

Mais de 200 diferentes tipos de doenças são classificados como Doença Pulmonar Intersticial (DPI) ou também conhecidas, como doenças difusas do parênquima. Seu diagnóstico é dado através de exames clínicos, patológicos e radiográficos. Apesar da terminologia confusa, sabe-se que fatores inflamatórios e de fibrose estão presentes nos achados patológicos, que se estendem do interstício ao parênquima (alvéolos)¹.

2.1.1 Etiologia

A classificação clínica separa a DPI em fatores exógenos e endógenos, e DPI sem causa identificável é agrupada em idiopática². As causas conhecidas (exposição ambiental e ocupacional) estão relacionadas com exposição a agentes ocupacionais ou ambientais, podem ser tóxicos para os pulmões em longo prazo. Algumas das exposições mais comuns, são: poeira mineral e orgânica, gases tóxicos, diferentes tipos de pó mineral, sílica, amianto, pó de mina de carvão berílio e metal puro; gases tóxicos inalados (metano e cianeto), atingem as vias aéreas por lesão direta ou por moléculas reativas de oxigênio². Já as doenças autoimunes, como vasculites e doenças do tecido conjuntivo atingem as áreas pulmonares (bronquíolos, parênquima, alvéolos), por esse motivo a DPI é característica das doenças reumatológicas³.

A DPI induzida por medicamentos, pode ocorrer em mais de 350 medicamentos são causadores de complicações pulmonares, por meio de metabólitos reativos ou componente de uma resposta geral. Os padrões comuns, são: pneumonia eosinofílica ou pneumonite por hipersensibilidade. A DPI medicamentosa é diagnosticada através de achados clínicos, após exclusão de outras causas, e no exame radiológico é observado um padrão intersticial, uma vez que, a doença afeta o parênquima⁴. Na Doença Idiopática a característica é por uma combinação de inflamação e fibrose e, é DPI mais comum. Existem sete tipos distintos dessa doença, todos diferenciados por achados clínicos e histopatológicos, sendo a maioria dos casos esporádicos ou genéticos⁵.

As DPIs mais comuns, são⁶:

- Sarcoidose;
- Fibrose pulmonar idiopática;

- Alveolite alérgica extrínseca: reação alérgica a vários agentes orgânicos inalados, é a doença “pulmão do agricultor” ou “doença do criador de aves”;
- Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo;
- Pneumoconiose: agentes inalados no local de trabalho, como por exemplo: silicone, pó de carvão e amianto, que formam cicatrizes e fibrose nos pulmões;
- Doença pulmonar intersticial causada por determinados medicamentos utilizados para tratar outras doenças.

2.1.2 Fisiopatologia

A etiologia é desconhecida, mas todos os subconjuntos da doença compartilham a mesma maneira de desenvolvimento. As alterações morfológicas encontradas no exame histopatológico do parênquima, são: inflamação na porção do pulmão envolvida na troca gasosa (alvéolos, os ductos alveolares e os bronquíolos), proteínas e elementos pró-fibróticos. Essas proteínas, após vários ciclos de ativação, acumulam tecido conjuntivo. O gatilho poderá ser uma fibrose espontânea ou agente conhecido que se deposita no tecido pulmonar⁷. Os sinais e sintomas clássicos, relatados pelos pacientes com DPI é a dispneia, mas as vezes, pode ser somente uma tosse. Alguns exemplos: em pacientes com bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, a tosse geralmente é o sintoma; já na sarcoidose a dor torácica pleurítica é o manifesto. Por outro lado, o paciente poderá ser assintomático, mas apresentar imagens radiográficas anormais⁸.

Além disso, os sintomas de doenças reumatológicas precisam ser considerados. Lembrando sempre que, a dispneia também poderá ser o único sintoma de DPI associada a reumatologia⁸. No exame físico, crepitações bibasilares, podem ser encontradas, baqueteamento digital ou sinais de hipertensão pulmonar, também estão presentes com o avanço da doença⁸.

O tratamento para todos os pacientes sintomáticos envolve uma equipe interdisciplinar, composta por: médicos, enfermeiros, pneumologistas, cirurgião torácico, patologista e radiologista. No estágio inicial, anti-inflamatórios e corticoides são prescritos aos pacientes, mas com a evolução da doença o quadro de desconforto respiratório associado a redução da atividade física, está presente. Nesse sentido, a reabilitação pulmonar é indicada para promover melhor qualidade de vida e minimizar os efeitos causados pelo desconforto respiratório, e em estágio terminal da doença, o TXP é indicado^{9, 10}.

3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A causa mais comum de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC é a fumaça do tabaco, mas outros fatores podem causar ou tornar a DPOC pior, como exposições ambientais e genética. Exposição a poeiras no trabalho, produtos químicos e poluição, podem contribuir para a patologia. DPOC é uma doença que pode ser evitada e tratada. Pacientes com essa patologia clínica, comumente se esforçam para respirar, sentem falta de ar e sensação de cansaço. Alguns sintomas – como falta de ar aparecem durante a realização de exercícios e progridem. Sendo difícil até mesmo inspirar e expirar. Os indivíduos com DPOC, podem ter bronquiolite obstrutiva, enfisema ou combinação de ambos¹¹.

Na bronquiolite, ocorre inflamação e inchaço dentro das vias aéreas. Este estreitamento prejudica o esvaziamento do ar pelos pulmões (expiração). No enfisema, as paredes dos alvéolos são danificados e perdem elasticidade. A combinação de alvéolos não elásticos e estreitamento das vias aéreas, evitam que os pulmões se esvaziem normalmente, levando a hiperinflação pulmonar¹¹.

O tratamento envolve medicamentos (broncodilatadores, anti-inflamatórios, anti- - bióticos) para minimizar os sintomas e prevenir as exacerbações, cessar o tabaco, uso de oxigênio e nutrição adequada. Além disso, programas de reabilitação pulmonar são de suma importância para esses pacientes. No entanto, em quadros mais avançados, o transplante pulmonar é sugerido para melhorar a qualidade de vida¹¹.

4 Transplante Pulmonar

Anualmente mais de 4.600 TXP são realizados no mundo, sendo 55% realizados na América do Norte, 36% na Europa e a maioria são transplantes bilaterais¹². Todos os candidatos aptos a receber o órgão, apresentam doença pulmonar em estágio avançado e qualidade de vida comprometida¹³. Além de vantagens na qualidade de vida, o transplante melhora a sobrevida. Na última década, a sobrevida aumentou de 4,3 anos (1990 -1998) para 6,5 anos (2009 -2016) e após o primeiro ano de TX a média é de 8,3 anos¹⁴. O grande TX (acima de 30 por ano) e a organização pré-operatória com receptor e doador do transplante, são indicativos positivos para esse aumento¹⁵.

4.1 Indicações e contraindicações para transplante pulmonar

O transplante é uma das opções de tratamento quando alguma pneumopatia encontra-se em estágio avançado e cabe ao pneumologista informar o paciente de que esse é uma das opções. Quando o candidato a receber o órgão é selecionado, uma série de avaliações é realizada até o recebimento do órgão, com uma equipe multidisciplinar, como: serviço social, fisioterapia, cirurgião torácico, infectologista, equipe de enfermagem, nutrição, psicologia além é claro, do pneumologista avaliam o indivíduo a fim de analisar os benefícios e riscos do procedimento¹³. Cabe lembrar que não existe prioridade para transplante na fila de espera, mas a única indicação é a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias pós transplante pulmonar, segundo a legislação brasileira.

São considerados critérios para transplante de pulmão¹³:

- Alto risco (> 50%) de mortalidade em dois anos secundário a pneumopatia caso o transplante pulmonar não seja realizado;
- Alta probabilidade (> 90%) de sobrevida após 90 dias do transplante;
- Alta probabilidade (> 80%) de sobrevida após cinco anos do transplante, do ponto de vista clínico, se boas condições do enxerto;
- Doenças obstrutivas;
- Doenças supurativas;
- Doenças intersticiais;
- Doenças vasculares.

Contraindicações¹³:

- História recente de neoplasia, sendo necessário estar dois anos livre da doença;
- Apresentar disfunção orgânica significativa de outro órgão nobre (coração, rim, fígado ou cérebro);
- Doença coronariana não tratada ou sem possibilidade de correção;
- Instabilidade médica aguda;
- Deformidade da parede torácica ou coluna vertebral;
- Índice de massa corporal $\geq 35\text{kg/m}^2$;
- Alterações psiquiátricas ou psicológicas;
- Não ter suporte social adequado;
- Status funcional limitado;
- Abuso ou dependência de substâncias químicas.

4.2 Transplante pulmonar e Coronavírus

A doença por coronavírus (COVID-19), que emergiu na China em dezembro de 2019 e tornou-se uma pandemia, prejudicou o cenário mundial de transplantes. O TXP foi o mais atingido em 2020, com redução de 49%. No Brasil, foram realizados seis transplantes no segundo trimestre (queda 71,4%) e quatro no terceiro trimestre (queda 83,4%). Os únicos estados que realizaram TXP no ano, foram: Rio Grande do Sul, com redução mais expressiva (queda de 52,9%), e São Paulo (queda 36,1%).¹⁶

4.3 Fraqueza muscular no transplante pulmonar

A capacidade funcional limitada é uma das comorbidades presente no pré TX e acompanha os pacientes no pós-operatório, acarretando em um quadro de sarcopenia que é diagnosticada como doença muscular esquelética¹⁷ e está associada a fatores pós TX, como: internação na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade¹⁸.

A redução da atividade física e a atrofia muscular esquelética pós TXP geram uma cascata de efeitos negativos nos pacientes e esses, estão vulneráveis a quedas e fraturas, alterações de mobilidade, redução da qualidade de vida e mortalidade. Somado a isso, o desuso da musculatura do quadríceps femoral ocasiona redução da utilização de oxigênio, menor atividade das enzimas oxidativas, menor proporção de fibras de resistência a fadiga (fibras tipo I) e acidose láctica¹⁹. Contribuindo para redução da força muscular periférica e consequentemente capacidade funcional limitada.

Por esses motivos, apresentam maior risco de hospitalização e maiores custos com a internação¹⁸. Além disso, os medicamentos imunossupressores também contribuem para a sarcopenia devido a disfunção mitocondrial, inibição da expressão de hipertrofia muscular e genes de remodelação que alteram a energia do metabolismo^{19, 20}.

A inatividade física, somado a inflamação e estresse oxidativo devido ao uso de medicamentos corticosteroides, além de, contribuir para a fraqueza muscular da musculatura esquelética – devido a atrofia da fibra muscular, contribui para a osteoporose²¹. Uma comorbidade com maior prevalência (67%) em pacientes com estágio terminal de doença pulmonar, quando comparada com outros transplantes, como fígado, rim ou coração²².

A única alternativa aos pacientes com doença pulmonar em estágio terminal é a realização do TXP. Porém, embora a qualidade de vida geralmente melhora após o transplante, a função desses pacientes pode permanecer inferior a indivíduos saudáveis da mesma idade^{23, 24}. Porque receptores de transplante, apresentam no pré TXP redução

na resistência e força do músculo quadríceps femoral e, essas alterações podem permanecer por até três anos após receber o órgão²⁵

4.4 Reabilitação no transplante pulmonar

Como mencionado anteriormente, os pacientes indicados a realizar o transplante são aqueles com alguma doença pulmonar avançada e que enfrentam um quadro de limitação funcional, devido a massa muscular e função física que estão reduzidas e associadas a limitações funcionais e fragilidade²⁶.

O índice de massa muscular é fator considerável para aumento nos dias de internação hospitalar e mortalidade pós TXP. A redução na massa muscular do músculo psoas no pré TX, está associada ao aumento da VMI, necessidade de traqueostomia e permanência na UTI no pós-operatório²⁷. Desse modo, a indicação de reabilitação pulmonar no pré e pós-operatório são de suma importância para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Um estudo realizado por Candemir et al.²⁸ avaliou a eficácia de um programa ambulatorial de reabilitação pulmonar em 23 pacientes pós alta hospitalar de TXP. O programa foi de oito semanas com uma equipe multidisciplinar composto por treino com exercícios aeróbicos e de resistência, avaliação nutricional e psicológica e suporte educacional. Os autores encontraram resultados significativos com melhora na capacidade de exercícios, força muscular esquelética e respiratória, qualidade de vida, composição corporal e saúde psicológica²⁸.

Hume et al²⁹. realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de investigar os efeitos de um treino de exercícios, sobre: capacidade exercício, qualidade de vida e desfechos clínicos no pré e pós-operatório de TXP. A revisão incluiu 21 estudos que concluíram um resultado benéfico do treino de exercícios na qualidade de vida e, que pode manter a capacidade funcional dos indivíduos pré e pós transplante²⁹.

Já no estudo retrospectivo quase-experimental de Florian et al³⁰., o objetivo foi avaliar a contribuição de um programa de reabilitação pulmonar para a redução da mortalidade em pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos ao TXP. A conclusão do estudo mostrou que reduziu pela metade o risco de morte pós transplante, mesmo após o ajuste prolongado da VMI, os pacientes do grupo de reabilitação pulmonar permaneceram menos tempo em VMI, UTI e internação hospitalar³⁰.

Embora esteja elucidado os benefícios da reabilitação nessa população, a relação entre programas de reabilitação pulmonar e função cognitiva, ainda não está claro. Nesse

sentido, Adrianopoulos et al³¹. investigaram em um estudo piloto, os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar de três semanas, sobre os desfechos: função pulmonar, capacidade de exercício e função cognitiva em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica pós TXP. Os autores concluíram benefícios significativos do programa de reabilitação nos desfechos supracitados e especificamente nos domínios de aprendizagem, memória e velocidade psicomotora da função cognitiva³¹.

4.5 Reabilitação através da Estimulação Elétrica Neuromuscular

Protocolos de EENM são aplicados na reabilitação para prevenir e treinar a fraqueza muscular do músculo quadríceps femoral. O objetivo da EENM é estimular as fibras de contração rápida, ativando os ramos do nervo intramuscular e produzir estímulos elétricos, a fim de desencadear contrações musculares visíveis nos músculos esqueléticos superficiais³²e, a entrega de estímulos pré-programados aos músculos ocorre através de eletrodos autoadesivos na pele, que estão conectados a um gerador de corrente elétrica portátil. O padrão de estímulos que gera contrações musculares, é diferente de contrações voluntárias e, por esse motivo, cabe ressaltar que o estímulo gerado nas fibras musculares não é superior ao treinamento voluntário³³.

Unidades motoras recrutadas pela corrente elétrica, ativam as fibras musculares e podem melhorar a força muscular e resistência, preservar o músculo e massa muscular, após período reduzido de atividade física devido a doença, lesão ou cirurgia^{34, 35}. Desse modo, a EENM é utilizada como estratégia de um programa de reabilitação para indivíduos que em decorrência de alguma doença estão inativos fisicamente³⁴.

A EENM tem sido estudada em diversas populações. Jandova et al³⁶. para mostrar os efeitos benéficos da EENM em idosos saudáveis, investigaram a arquitetura dos músculos multífidos da região lombar e vasto lateral do quadríceps femoral. Os autores encontraram um aumento significativo na arquitetura muscular, em relação a espessura muscular e área da secção transversa do músculo vasto lateral, quando comparado ao grupo controle.

Sumin et al³⁷ aplicaram a EENM na reabilitação precoce de 19 pacientes com complicações no pós operatório de cirurgia cardiovascular. O estudo foi randomizado em dois grupos: grupo EENM recebeu a intervenção e o programa de reabilitação padrão e, o outro grupo recebeu apenas a reabilitação padrão. Os autores encontraram resultados significativos no grupo EENM apenas para a força dos extensores do joelho, em relação

aos outros desfechos (preensão palmar, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e área da secção transversa) não houve diferença entre os grupos avaliados.

Em uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, Schardong et al³⁸ revisaram os efeitos da EENM em casos crônicos de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. Dez estudos foram incluídos e os desfechos clínicos, foram: força muscular dos membros superiores e inferiores, capacidade funcional e qualidade de vida. A metanálise mostrou, que a EENM melhorou a capacidade funcional e força muscular do músculo quadríceps femoral. Em relação a força dos membros superiores e qualidade de vida, parece que a intervenção tem efeitos positivos, mas a qualidade das evidências é limitada.

Valenzuela et al³⁹ realizaram uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados, para avaliar a EENM em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise. Dos desfechos avaliados, força do músculo quadríceps femoral, preensão palmar, capacidade funcional, arquitetura muscular, qualidade de vida e variáveis bioquímicas e cardiovasculares, os autores concluíram em seu estudo, que: a EENM é segura, prática e eficaz na capacidade funcional e força muscular para pacientes em hemodiálise.

4.6 Fraqueza muscular em pacientes críticos

Além das alterações funcionais envolvidas no quadro clínico dos pacientes candidatos a TXP, algumas comorbidades também surgem devido a internação na UTI. A fraqueza muscular adquirida na UTI é frequentemente um problema e se desenvolve devido a distúrbios neuromusculares primários, mas esses são responsáveis apenas 0,5% de todas as admissões na UTI, ou seja, enquanto os pacientes estão sendo atendidos por outras condições, a fraqueza muscular aparece como um problema secundário⁴⁰. Essa fraqueza é simétrica, atinge a musculatura esquelética e os músculos respiratórios^{41, 42}.

Alguns fatores de risco não modificáveis, contribuem para o diagnóstico da fraqueza adquirida na UTI e são considerados fatores preditivos, como por exemplo a gravidade da doença, somado a sepse, inflamação, falência de múltiplos órgãos, tempo de VMI e internação⁴³⁻⁴⁵. Além disso, fatores modificáveis como o uso de corticosteroides estão associados⁴⁶.

A perda de massa muscular pode ultrapassar de 10% durante a primeira semana de internação na UTI e essa perda, está associada ao comprometimento funcional e respiratório. No entanto, a fraqueza muscular adquirida na UTI altera de acordo com a população estudada e o seu diagnóstico pode ser realizado.^{47, 48} Além disso, a redução na

quantidade de adenosina trifostato (ATP), fosfocreatina e creatina intracelular evidenciam redução do metabolismo energético e, o aumento de marcadores inflamatórios intramusculares sugere efeito deletério da inflamação sobre o metabolismo celular dos músculos⁴⁹. Também, nos primeiros cinco dias de internação já é possível perceber redução nas fibras do tipo II, com quebra das cadeias pesadas de miosina⁵⁰.

A Escala Medical Research Council (MRC) é utilizada para diagnóstico de fraqueza muscular adquirida na UTI, sua pontuação abaixo de 48 estima fraqueza muscular relevante e abaixo de 36 pontos, fraqueza muscular grave. Porém, a escala é limitada para detectar mudanças sutis na função muscular^{41, 51}.

A capacidade funcional através do teste de caminhada de seis minutos (TC6), é utilizado para avaliar o desempenho dos pacientes na alta e acompanhamento pós UTI⁵² o exame eletrofisiológico, também é utilizado para diagnóstico e seu diferencial é que poderá ser aplicado em indivíduos não cooperativos. Para avaliação da perda de massa muscular a beira do leito, as principais medidas de ecogenicidade e arquitetura muscular, são realizadas através de um aparelho de Ultrassom portátil.^{53, 54}

4.7 Estimulação Elétrica Neuromuscular em pacientes críticos

Pacientes internados em UTI frequentemente apresentam fraqueza muscular gerada pela limitação física – imobilização no leito e o quadro de sedação. Nesse sentido, a EENM tem o objetivo de recuperar ou manter a força muscular desses pacientes que estão impossibilitados de realizar exercício físico de maneira ativa. Zayed et al,⁵⁵ realizaram uma metanálise de seis ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos da EENM na força muscular global, mortalidade, duração da VMI e tempo de permanência na UTI. Os autores concluíram que não houve diferença significativa nesses desfechos quando comparam a EENM com os exercícios convencionais de reabilitação. No entanto, o artigo apresenta algumas limitações, como: tamanho da amostra e estudos que avaliam a EENM em diferentes grupos musculares. Limitações essas, que os autores justificam a conclusão do estudo.

Porém, Liu et al⁵⁶ publicaram uma metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados para avaliar a EENM na fraqueza muscular adquirida na UTI e, seus resultados mostraram que a intervenção pode melhorar os seguintes desfechos: força muscular, reduzir o tempo de VMI e permanência na UTI, melhorar a capacidade de realizar atividades da vida diária e capacidade funcional. Ao final, os autores concluem

que não há evidências que mostrem que a EENM pode melhorar o estado funcional dos pacientes durante a internação, despertar precoce e reduzir mortalidade.

Segers et al⁵⁷ aplicaram em um ensaio clínico randomizado a EENM unilateral no músculo quadríceps femoral por sete dias em pacientes internados na UTI, com os desfechos: espessura muscular dos músculos reto femoral e intermédio, força e morfologia muscular e marcadores moleculares de atrofia muscular. A conclusão do estudo foi que, a EENM preservou a massa muscular naqueles pacientes mais propensos a perder massa muscular.

Nakanishi et al⁵⁸ em um ensaio clínico randomizado controlado de dois centros clínicos, designaram a participar do estudo 42 pacientes internados na UTI em VMI por mais de 48 horas e que permaneceram na UTI por mais de cinco dias. Os autores avaliaram os efeitos da EENM e encontraram resultados significativos, em relação a: espessura e área transversal dos músculos bíceps braquial e reto femoral, fraqueza adquirida na UTI, mobilidade, tempo de hospitalização e níveis de aminoácidos, quando comparado com o grupo controle.

O tempo de VMI, foi avaliada com a aplicação da EENM combinada com exercícios em pacientes internados na UTI por Santos et al⁵⁹ em um estudo duplo cego randomizado. Participaram do estudo 51 pacientes e, os dias de VMI foram significativamente menores nos grupos de terapia combinada (EENM e exercícios) e EENM, em comparação com o grupo controle.

Uma metanálise com seis ECR, para avaliar os efeitos da EENM associada a exercícios de rotina hospitalar em pacientes adultos críticos, incluiu 718 pacientes para análise, de: força muscular, mortalidade, tempo de VMI e de internação na UTI. No entanto, o resultado desse estudo mostrou que o grupo de EENM não obteve diferenças significativas nos desfechos avaliados, em comparação ao grupo que recebeu apenas exercícios habituais.

Contudo, ainda são escassos os estudos que comparam os efeitos da EENM no pós-operatório de TX. Hanada et al⁶⁰ que avaliou a eficácia da EENM no músculo quadríceps femoral em pacientes após TX de fígado. A intervenção foi realizada cinco dias da semana, por 30 minutos e durante quatro semanas e, os principais desfechos avaliados foram força e espessura do músculo quadríceps femoral. Os autores encontraram em seus resultados, redução significativa na perda de espessura quando comparado ao grupo que recebeu a EENM. Vaquero et al,⁶¹ aplicaram um protocolo de EENM no quadríceps femoral de pacientes após transplante cardíaco para avaliar seus

efeitos sobre o pico de VO_2 . Após oito semanas de intervenção, os autores encontraram resultados positivos no aumento do pico de VO_2 .

5. JUSTIFICATIVA

Os candidatos a TXP apresentam algumas alterações funcionais, como declínio na musculatura esquelética e respiratória em decorrência da própria doença. No entanto, ao realizar o transplante essas alterações acabam se exacerbando pela permanência na UTI e a pela utilização de VMI. Sendo assim, o diagnóstico de sarcopenia, declínio da capacidade funcional que está associada à perda de força muscular periférica, complicações na mecânica pulmonar, em consequência da imobilidade no leito e do próprio procedimento cirúrgico, são as principais complicações funcionais presentes. Nesse sentido, a reabilitação com a EENM é de suma importância para minimizar o comprometimento clínico desses pacientes, reduzir tempo de internação hospitalar e taxa de mortalidade.

A literatura nos mostra os efeitos da reabilitação pulmonar no pré e pós operatório de TXP sobre a capacidade funcional e respiratória. Porém, resultados com a EENM durante a internação hospitalar nessa população ainda não estão evidenciados. Até o presente momento, há apenas dois ensaios clínicos randomizados que avaliam o efeito da EENM durante o período hospitalar de pacientes após o transplante cardíaco e de fígado, sobre outros desfechos clínicos, como o consumo máximo de oxigênio e arquitetura muscular do quadríceps femoral, respectivamente.

Dessa forma, torna se importante pesquisar sobre o efeito dessa terapia como um adjuvante na reabilitação, visando prevenir ou melhorar os efeitos deletérios causados pela cirurgia e restrição ao leito. Uma vez que, uma melhor compreensão das alterações no sistema musculoesquelético pré e após o TXP, poderá melhorar a recuperação e tratamento desses pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito de um programa de intervenção com EENM associada a fisioterapia convencional sobre a morfologia muscular do músculo quadríceps femoral de pacientes após transplante de pulmão, através de um ensaio clínico randomizado.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o efeito e um programa de intervenção com EENM associada a fisioterapia convencional sobre a força muscular e capacidade funcional de pacientes após transplante de pulmão, através de um ensaio clínico randomizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Med.* 2020;49(2):104023.
2. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease *Clin Med (Lond).* 2017;17(2):146-53.
3. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):309-25.
4. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018;7(10).
5. Capron F. [New classification of interstitial lung disease]. *Rev Pneumol Clin.* 2005;61(3):133-40.
6. Foundation EL. Interstitial lung disease 2013 - 2020 [Available from: <https://www.europeanlung.org/en/lung-disease-and-information/lung-diseases/interstitial-lung-disease>].
7. Suki B, Stamenović D, Hubmayr R. Lung parenchymal mechanics. *Compr Physiol.* 2011;1(3):1317-51.
8. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1221-7; quiz 7.
9. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57.
10. Sciriha A, Lungaro-Mifsud S, Fsadni P, Scerri J, Montefort S. Pulmonary Rehabilitation in patients with Interstitial Lung Disease: The effects of a 12-week programme. *Respir Med.* 2019;146:49-56.
11. Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2019;199(1):P1-p2.
12. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1169-83.
13. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
14. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-68.
15. Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, Beeckmans H, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int.* 2020;33(2):130-41.
16. Órgãos ABdTd. Registro Brasileiro de Transplantes 2020(XXVI N 3 - Jan/Set).
17. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):2-9.
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
19. Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, Li JL, Fraser SF, Side EA, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;160(1):57-63.

20. Lombardi A, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. Impaired mitochondrial calcium uptake caused by tacrolimus underlies beta-cell failure. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):47.
21. van de Boel C, Rutten EP, Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J*. 2015;46(2):336-45.
22. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, Simonsen S, Bjørtuft Ø, Boberg KM, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. *Clin Transplant*. 2010;24(5):E145-52.
23. Langer D, Gosselink R, Pitta F, Burtin C, Verleden G, Dupont L, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):572-8.
24. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M, et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1584-92.
25. Rozenberg D, Wickerson L, Singer LG, Mathur S. Sarcopenia in lung transplantation: a systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(12):1203-12.
26. Kelm DJ, Bonnes SL, Jensen MD, Eiken PW, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Pre-transplant wasting (as measured by muscle index) is a novel prognostic indicator in lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(3):247-55.
27. Weig T, Milger K, Langhans B, Janitza S, Sisic A, Kenn K, et al. Core Muscle Size Predicts Postoperative Outcome in Lung Transplant Candidates. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(4):1318-25.
28. Candemir I, Ergun P, Kaymaz D, Demir N, Taşdemir F, Sengul F, et al. The Efficacy of Outpatient Pulmonary Rehabilitation After Bilateral Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(4):E7-e12.
29. Hume E, Ward L, Wilkinson M, Manifold J, Clark S, Vogiatzis I. Exercise training for lung transplant candidates and recipients: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).
30. Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347.
31. Andrianopoulos V, Gloeckl R, Boensch M, Hoster K, Schneeberger T, Jarosch I, et al. Improvements in functional and cognitive status following short-term pulmonary rehabilitation in COPD lung transplant recipients: a pilot study. *ERJ Open Res*. 2019;5(3).
32. Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicki J. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflugers Arch*. 1983;398(2):139-41.
33. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Training on Endurance Performance. *Front Physiol*. 2016;7.
34. Spector P, Laufer Y, Elboim Gabyzon M, Kittelson A, Stevens Lapsley J, Maffiuletti NA. Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy to Restore Quadriceps Muscle Function in Patients After Orthopaedic Surgery: A Novel Structured Approach. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(23):2017-24.
35. Maffiuletti NA, Gondin J, Place N, Stevens-Lapsley J, Vivodtzev I, Minetto MA. Clinical Use of Neuromuscular Electrical Stimulation for Neuromuscular Rehabilitation: What Are We Overlooking? *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(4):806-12.
36. Jandova T, Narici MV, Steffl M, Bondi D, D'Amico M, Pavlu D, et al. Muscle Hypertrophy and Architectural Changes in Response to Eight-Week Neuromuscular Electrical Stimulation Training in Healthy Older People. *Life (Basel)*. 2020;10(9).
37. Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, Ivanova AV. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of patients with postoperative complications after cardiovascular surgery: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22769.
38. Schardong J, Stein C, Della Méa Plentz R. Neuromuscular Electrical Stimulation in Chronic Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(4):700-11.

39. Valenzuela PL, Morales JS, Ruilope LM, de la Villa P, Santos-Lozano A, Lucia A. Intradialytic neuromuscular electrical stimulation improves functional capacity and muscle strength in people receiving haemodialysis: a systematic review. *J Physiother*. 2020;66(2):89-96.
40. Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(2):85-96.
41. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1270-81.
42. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res*. 2019;8.
43. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama*. 2002;288(22):2859-67.
44. Chlan LL, Tracy MF, Guttormson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2015;24(6):e91-8.
45. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104-14.
46. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):187.
47. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama*. 2013;310(15):1591-600.
48. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79-89.
49. Puthuchery ZA, Astin R, McPhail MJW, Saeed S, Pasha Y, Bear DE, et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*. 2018;73(10):926-35.
50. Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, et al. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):528-38.
51. Kelmenson DA, Quan D, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):342.
52. Chan KS, Pfoh ER, Denehy L, Elliott D, Holland AE, Dinglas VD, et al. Construct validity and minimal important difference of 6-minute walk distance in survivors of acute respiratory failure. *Chest*. 2015;147(5):1316-26.
53. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):57.
54. Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696-704.
55. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*. 2020;33(2):203-10.
56. Liu M, Luo J, Zhou J, Zhu X. Intervention effect of neuromuscular electrical stimulation on ICU acquired weakness: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci*. 2020;7(2):228-37.
57. Segers J, Vanhorebeek I, Langer D, Charususin N, Wei W, Frickx B, et al. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients - A within subject randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;62:65-71.
58. Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, Yamamoto T, Ueno Y, Nakataki E, et al. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e997-e1003.

59. Dos Santos FV, Cipriano G, Jr., Vieira L, Güntzel Chiappa AM, Cipriano GBF, Vieira P, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2020;36(5):580-8.
60. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, et al. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2019;33(5):875-84.
61. Vaquero AF, Chicharro JL, Gil L, Ruiz MP, Sánchez V, Lucía A, et al. Effects of muscle electrical stimulation on peak VO₂ in cardiac transplant patients. *Int J Sports Med.* 1998;19(5):317-22.

ARTIGO CIENTÍFICO

Esse artigo será enviado para publicação no Jornal Brasileiro de Pneumologia.

(Fator de impacto 1.870).

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR SOBRE ARQUITETURA MUSCULAR, ECOGENICIDADE, CAPACIDADE FUNCIONAL E FORÇA MUSCULAR PÓS TRANSPLANTE DE PULMÃO: RESULTADOS PRELIMINARES

EFFECTS OF NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION ON MUSCULAR ARCHITECTURE, ECOGENICITY, FUNCTIONAL CAPACITY AND MUSCULAR STRENGTH AFTER LUNG TRANSPLANTATION: PRELIMINARY RESULTS

Luma Zanatta de Oliveira¹; Isadora Rebolho Sisto²; Jociane Schardong³; Amanda Lino⁴;
Ana Paula Oliveira Barbosa³; Juliessa Florian³; Rodrigo Della Meia Plentz,^{2,3} Graciele
Sbruzzi¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil;

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil;

³ Serviço de Fisioterapia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brasil;

⁴Fisioterapeuta pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Graciele Sbruzzi, ScD

Rua Felizardo, 750. Bairro Jardim Botânico. Porto Alegre.

CEP 90690-200

Graciele.sbruzzi@ufrgs.br

Telefone: 555133085857

RESUMO

Os objetivos foram comparar o efeito da EENM com a fisioterapia convencional sobre morfologia do músculo quadríceps femoral, força muscular e capacidade funcional em pacientes pós transplante de pulmão (TXP). Randomizamos 15 pacientes: seis no grupo intervenção (GI) que receberam EENM e fisioterapia; nove no grupo controle (GC) que receberam fisioterapia. Avaliação de força (através do teste senta e levanta – TSL e MRC – *Medical Research Council*) e morfologia muscular (ultrassonografia) foi realizada: na UTI (pré) antes de iniciar o acompanhamento; alta UTI e unidades de internação pré alta hospitalar (pós); a capacidade funcional (através do teste de caminhada de seis minutos – TC6) foi avaliada pré TXP e após alta hospitalar. Não houve diferença entre os grupos na força muscular e a capacidade funcional, nas avaliações de morfologia muscular, o GI apresentou melhora na espessura do vasto lateral direito (VLD) em relação ao GC ($p < 0,01$) e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral. O tamanho de efeito intra-grupos no TSL foi fraco (0,23) e alto para o TC6 (1,00) para o GC e para o GI médio (0,53) e fraco (0,30) e, entre-grupos o TSL apresentou tamanho de efeito alto e no TC6 tamanho de efeito médio (0,539), para GC. Concluímos que o GI apresentou melhora significativa na espessura muscular do VLD comparado ao GC e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral. Porém, a EENM não foi capaz de fornecer benefícios nos demais desfechos.

Palavras-chave: Transplante de pulmão; Ensaio clínico randomizado; Estimulação elétrica; Reabilitação pulmonar.

ABSTRACT

The main objective was to compare the effect of NMES with conventional physiotherapy on the morphology of the quadriceps femoris muscle and, secondarily, on muscle strength and functional capacity in patients after lung transplantation (LTx). Fifteen patients were randomized: six in the intervention group (IG) who received NMES and physical therapy and nine in the control group (CG) who received only physical therapy. The evaluation of strength (through the sit-and-stand test - SST10 and MRC - Medical Research Council) and muscle morphology (by ultrasound) was carried out in three moments: in the ICU (pre) before starting the follow-up; discharge from the ICU and in the pre-hospital discharge units (post); and functional capacity (through the six-minute walk test - 6MWT) was assessed before LTx and after hospital discharge. There was no difference between the groups regarding muscle strength and functional capacity. However, in muscle morphology assessments, the IG showed an improvement in the thickness of the vastus lateralis right (VLD) in relation to the CG ($p < 0.01$) and the CG showed a reduction in the thickness of the femoral rectum and an increase in the area of the intra transversal section. The intra-group effect size was considered for the weak SST10 (0.23) and high for the 6MWT (1.00) for the CG and for the medium (0.53) and weak (0.30) IG, and, between groups, the SST10 had a high effect size and, in the 6MWT, a medium effect size (0.539), for CG. We concluded that the IG showed an improvement in the muscular thickness of the VLD compared to the CG and the CG showed a reduction in the thickness of the rectus femoris. However, NMES was not able to provide benefits in other outcomes and other muscles. Therefore, more studies with a larger sample size are needed.

Keywords: Lung transplantation; Randomized clinical trial; Electrical stimulation; Pulmonary rehabilitation.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas é nítida a evolução da expectativa e qualidade de vida dos pacientes que realizaram transplante de pulmão (TXP) quando comparado a outros transplantes de órgãos sólidos¹⁶. Este aumento na sobrevida está associado a alterações na seleção de doadores, preservação do órgão e controle das complicações pós-operatória^{17, 18}. Entretanto, as repercussões observadas no período pós-operatório⁵, em decorrência das alterações funcionais envolvidas na unidade de terapia intensiva (UTI), devido a distúrbios neuromusculares primários, tempo de internação hospitalar e ventilação mecânica invasiva (VMI) somado ao uso de corticosteroide e imobilidade no leito, é evidente a redução de massa e força muscular que vem a desencadear o comprometimento funcional e respiratório⁹.

Neste cenário, existem estratégias realizadas pela fisioterapia para prevenir e minimizar a fraqueza muscular como a estimulação elétrica neuromuscular (EENM) que apesar de escassa literatura apresenta resultados positivos sobre os desfechos de força, capacidade funcional, pico de VO₂ e espessura do músculo quadríceps femoral em pacientes transplantados de fígado, rim e coração.^{14, 15, 19} Em virtude disso, o objetivo de estudo foi comparar o efeito da EENM com a fisioterapia sobre força muscular, capacidade funcional, arquitetura e ecogenicidade muscular do músculo quadríceps femoral em pacientes pós TXP. Nesse sentido, a hipótese é que a EENM promove melhora na força muscular, arquitetura e ecogenicidade muscular do músculo quadríceps femoral e capacidade funcional dessa população.

METODOLOGIA

População de estudo

Foi realizado um ECR paralelo no período de maio de 2019 a março 2021 na UTI e unidades de internação na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Estado Rio Grande do Sul, Brasil, após aprovação ética institucional, registro do projeto no ClinicalTrials.gov (NCT03788876) e assinatura de termos de consentimento livre e esclarecido dos participantes antes da sua inclusão do estudo. Todos os participantes realizaram avaliações de força muscular, arquitetura e ecogenicidade muscular do quadríceps femoral pré acompanhamento do estudo na UTI, após alta de UTI e alta hospitalar (Pós), bem como avaliação da capacidade funcional pré TXP e após alta hospitalar pós TX.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, submetidos a transplante de pulmão unilateral ou bilateral, com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Fibrose Cística ou Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e que não apresentavam instabilidade cardiorrespiratória (PAM < 60mmHg ou FiO₂ > 60% ou PaO₂/FiO₂ < 200 ou RR > 30 bpm) e neurológica (temperatura corporal > 40°C)¹⁵. Os pacientes foram incluídos no pós operatório em até 48 horas após extubação da ventilação mecânica invasiva (VMI) e até 72 horas para aqueles com instabilidade cardiorrespiratória. Foram excluídos os pacientes com lesões na pele nos pontos de colocação dos eletrodos. Além disso, os pacientes foram excluídos se: (I) o início do protocolo ultrapassou 48 horas após extubação para pacientes que não apresentavam instabilidade cardiorrespiratória e neurológica e, 72 horas para aqueles com quadro de instabilidade; (II) complicações, como retorno a VMI devido a comprometimento cardiorrespiratório e alterações musculares em decorrência das medicações prescritas.

Randomização

A randomização dos pacientes foi gerada através do *software* random.org após a seleção dos pacientes para os critérios de elegibilidade e divulgada antes do início do acompanhamento. Os indivíduos foram aleatoriamente designados em: grupo intervenção (EENM) + fisioterapia convencional oferecida pelo hospital ou grupo controle (GC) que recebeu somente a fisioterapia convencional oferecida pelo hospital. A sequência de números foi gerada por um pesquisador cegado, que não tinha o conhecimento sobre qual grupo foram alocados.

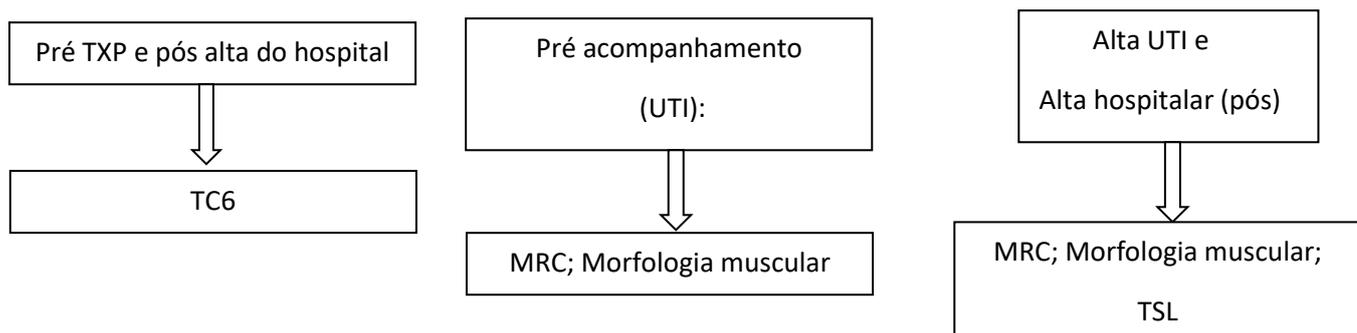
Desfechos

A arquitetura e qualidade muscular do quadríceps femoral foram consideradas os desfechos primários. Os desfechos secundários foram: capacidade funcional e força muscular.

Avaliações

As avaliações durante o período de internação hospitalar pós TXP, sempre foram realizadas pelo mesmo avaliador do estudo e ocorreram em três momentos: na UTI (pré)

antes de iniciar o acompanhamento; na alta da UTI e nas unidades de internação pré alta hospitalar (pós) ou quando o acompanhamento nas unidades de internação atingia o período de duas semanas. Os registros médicos eletrônicos dos pacientes foram revisados quanto a dados de identificação, doença de base e condições médicas atuais para avaliar a elegibilidade dos pacientes. Os dados de capacidade funcional avaliada através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) - realizado pelas Fisioterapeutas no Centro de Reabilitação Pulmonar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, foram coletados nos registros eletrônicos dos pacientes.



Avaliação da força muscular:

O teste de sentar e levantar (TSL) realizado como uma medida indireta para quantificar a força muscular dos membros inferiores¹⁷. A avaliação iniciou com o paciente em repouso por no mínimo dez minutos, sentado com as costas eretas e apoiadas na cadeira sem braços, com 44,5cm de altura e 38cm de profundidade, os pés afastados à largura dos ombros e totalmente apoiados no solo e os braços cruzados na altura dos punhos que ficam encostados contra o peito¹⁸. O sujeito se sentou completamente antes de levantar novamente e foi encorajado a realizar dez repetições consecutivas no menor intervalo de tempo possível, as quais foram contabilizadas o tempo que o paciente necessitou para alcançar as dez repetições.¹⁹.

Além disso, a escala *Medical Research Council* (MRC) também foi utilizada para diagnóstico de fraqueza muscular adquirida na UTI e para registro da evolução da força muscular. A escala consistiu na avaliação de três grupos musculares em todos os quatro membros com valores entre 0 (quadriplegia) até 60 pontos (força muscular normal). As seguintes funções foram avaliadas: extensão do punho, flexão do cotovelo, abdução do ombro, dorsiflexão do tornozelo, extensão do joelho e flexão do quadril, todos os

movimentos foram demonstrados previamente de maneira passiva pelo avaliador. Escore inferior a 48 de 60 pontos foram considerados com fraqueza muscular²⁰.

Avaliação da morfologia muscular:

A arquitetura muscular foi avaliada por meio de imagens de ecografia do vasto lateral e medial e reto femoral por um Sistema de ultrassom portátil (VIVID i®, GE) com uma sonda de arranjo linear (60 mm, 7,5 MHz - VIVID i®, GE). A espessura dos músculos reto femoral, vasto lateral e medial, bem como a ecogenicidade muscular e área da secção transversa do músculo reto femoral, foram avaliadas em ambas as pernas, com o paciente deitado em repouso no leito, por um único pesquisador responsável pela coleta de todas as imagens. A sonda foi posicionada sobre uma quantidade adequada de gel transmissor solúvel em água, o que promoveu contato acústico da sonda com a pele e evitou o contato direto entre as duas superfícies (sonda e pele), e a pressão exercida pela sonda sobre a pele será mínima a fim de evitar a deformação de tecidos. O ponto médio entre o trocânter maior e o côndilo lateral do fêmur foi utilizado como ponto de referência para avaliar o vasto lateral e o reto femoral, e as medições do vasto medial foram realizadas em 25% e 30% dessa distância²⁰. Para padronizar os locais de medida, os pontos foram marcados em folhas plásticas e as medidas foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador²¹. Três imagens foram obtidas com o transdutor de ultrassom posicionado longitudinalmente nas fibras musculares de cada um dos músculos extensores do joelho para avaliar a espessura muscular e, para avaliar a ecogenicidade e área da secção transversa, as mesmas três imagens foram obtidas com a posição do transdutor transversalmente²⁰. Espessura muscular, foi mensurada de uma linha perpendicular entre a aponeurose superficial e aponeurose profunda do músculo; QM através da análise da escala de cinza, expressa em valores em uma faixa entre 0 e 256 (0: preto; 256: branco). Todas as imagens foram analisadas posteriormente usando o software Image J (Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, MD, EUA). O valor médio de cada variável foi obtido a partir das três imagens ultrassonográficas registradas e, considerado para posterior análise estatística.²⁰

Intervenções

A intervenção iniciou durante o período de internação na UTI em até 48 horas após extubação para indivíduos que não estavam com instabilidade cardiorrespiratória e neurológica, 72 horas para aqueles com instabilidade, e teve duração até a alta hospitalar

ou até duas semanas de internação nas unidades do hospital (em casos superiores a esse tempo de internação nas unidades, o protocolo com a EENM foi interrompido e os participantes continuaram recebendo apenas a fisioterapia convencional do hospital).

O GC recebeu fisioterapia convencional duas vezes ao dia que consistia de: exercícios de reexpansão pulmonar, metabólicos e força muscular de membros superiores e inferiores com halter e caneleira, respectivamente, realizada por fisioterapeutas do Serviço de Fisioterapia do hospital. O grupo EENM recebeu a terapia por equipe previamente treinada, além de fisioterapia convencional conforme também realizada no GC.

Estimulação elétrica neuromuscular

Antecedendo a intervenção, foi determinado o ponto motor do músculo quadríceps femoral para colocação correta dos eletrodos da EENM, com estimulação pontual próxima a porção média do ventre muscular do quadríceps. Foi usado um eletrodo de diâmetro de 3,2 cm (ValuTrode, modelo CF3200), retangular simétrico com os mesmos parâmetros adotados para intervenção, mas com intensidade necessária para causar contração visível. O ponto motor foi determinado por inspeção visual da contração e confirmado pelo paciente como maior intensidade de contração.

Posteriormente, a EENM foi aplicada bilateralmente por um sistema estimulador elétrico calibrado (Neurodyn II, modelo N53, IBRAMED, São Paulo / SP, Brasil), e com eletrodos autoadesivos e hipoalergênicos de tamanho 7.5x13cm (ValuTrode, modelo CF7515, São Paulo / SP, Brasil). O posicionamento dos membros inferiores para as intervenções ocorreu em posição supina, com uma cunha de espuma em 60° de flexão²², o eletrodo proximal foi colocado no ponto motor e outro distal foi colocado perpendicular ao eixo longitudinal da coxa, e cinco centímetros acima da borda superior da patela.²³ A intervenção foi realizada todos os dias, uma vez ao dia, durante cinco dias da semana, e os seguintes parâmetros de EENM foram ajustados: corrente pulsada bifásica simétrica, em modo recíproco, frequência de 80 Hz, duração de pulso de 500 µs, tempo de contração (ON) de cinco segundos, tempo de repouso (OFF) de 25 segundos e intensidade ajustada ao limite máximo tolerável pelo paciente. Inicialmente, a EENM foi aplicada por 30 minutos com acréscimo de um minuto por dia e redução do tempo off a cada dois dias.

Análise estatística

Foi calculado o tamanho de amostra para avaliar o efeito da EENM dos grupos na espessura muscular do músculo quadríceps femoral, por meio o software G-Power versão 3.1.9.7. Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e tamanho de efeito 0.8 conforme obtido em Hanada et al¹⁴ chegou-se ao tamanho de amostra total de 54 sujeitos (27 em cada grupo). Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser 60 (30 em cada grupo).

Os dados foram apresentados como frequências absolutas e percentuais, média \pm desvio padrão, mediana [intervalo interquartil] ou média (intervalo de confiança a 95%). A distribuição normal da base de dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações de proporções foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado para variáveis categóricas. O teste t de Student de uma via foi usada para comparação das características da linha de base entre os grupos, para variáveis contínuas com distribuição não paramétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para diferenças intra-grupo, o tamanho do efeito foi calculado de acordo com Cohen²¹, dividindo a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão agrupado de ambos os valores e para diferenças entre os grupos, o tamanho do efeito foi calculado de acordo para Carlson & Smith,²² usando o desvio padrão pré-teste agrupado para ponderar as diferenças das médias pré-pós (chamadas d_{ppc2})²³. Os tamanhos de efeito são geralmente categorizados como pequeno (0,2), médio (0,5) e grande (0,8)²¹. Também, foram realizadas equações de estimação generalizadas (GEE) para determinar se havia diferenças significativas entre os grupos e entre os períodos de avaliação. A significância estatística foi aceita através de significância bilateral de 0,05. Todas as análises foram realizadas no Stata v.15 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos nove pacientes no GC e seis pacientes no GI. Não houve diferença entre os grupos em relação as características basais (Tabela 1). Os efeitos pré e pós-intervenção para os testes de força e capacidade funcional (Tabela 2) não mostraram diferenças significativas intra e entre grupos.

Na Tabela 3 avaliamos as respostas pré e pós-intervenção para as avaliações de espessura muscular, área da secção transversa e ecogenicidade. Identificamos resultados significativos para os desfechos de espessura e área da secção transversa no GC que apresentou redução na espessura dos músculos reto femoral direito e reto femoral esquerdo intra grupo - pré vs alta UTI e vs pós. Ainda, o GC apresentou aumento na área

da secção transversa do reto femoral direito pré vs pós. A única diferença entre-grupos percebidos foi na espessura muscular do VLD na alta hospitalar, onde GI teve maior aumento (GC: $1,04\pm 0,32$; EENM: $1,38\pm 0,25$; $p<0,01$).

DISCUSSÃO

No nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou os efeitos da EENM associada a fisioterapia convencional no quadríceps femoral em pacientes pós TXP. As principais conclusões foram que o GI apresentou aumento na espessura muscular do músculo vasto lateral direito na alta hospitalar comparado ao GC; e nas comparações intra grupo o GC apresentou perda de espessura muscular; já para os demais desfechos, não foi observado resultados significativos. Corroborando com o ECR realizado por Hanada et al¹⁴ em pacientes pós TX de fígado, que obtiveram resultados semelhantes aos nossos, com redução significativa na perda de espessura ao avaliar os efeitos da EENM (parâmetros de corrente bifásica, simétrica, 45Hz; duração de pulso de 400 μ s; tempo on 12 segundos e seis segundos de tempo off). Também reforçando que, a EENM pode ser implementada em um protocolo de reabilitação para prevenir ou manter a força muscular de pacientes na UTI²⁴. Segers et al,²⁵ também compararam os efeitos da EENM sobre a espessura e em ambos os grupos (GC e GI) ocorreu redução na espessura muscular, sendo significantes apenas no GC. Já em nosso estudo, mesmo sem resultados significativos, foi observado relevância clínica, uma vez que o GI manteve a espessura do reto femoral, em relação aos outros grupos musculares avaliados. Sugerindo, que a EENM poderá ser adicionada a um programa de reabilitação convencional em ambiente hospitalar para preservação da massa muscular em decorrência da imobilidade no leito, desfecho de suma importância para tempo de permanência na UTI.²⁴ Acreditamos também, que resultados significativos poderão ser apresentados com o aumento da população amostral.

Contudo, a área da secção transversa não respondeu as nossas expectativas. Nakanishi²⁶ et al realizaram um ECR, aplicando um protocolo de EENM em pacientes adultos críticos. Ao avaliar os efeitos da intervenção sobre a área da secção transversa, os autores encontraram aumento desse desfecho após o estudo. No entanto, a intervenção foi realizada apenas no momento inicial de internação na UTI até o quinto dia, quando os pacientes não estavam realizando mobilização ativa. Sabemos que a espessura e área da secção transversa, são medidas para quantificar a hipertrofia e perda de massa muscular em pacientes críticos²⁷. Em contrapartida, alguns fatores encontrados em pacientes na UTI, podem influenciar nas medidas de morfologia muscular, como aumento de

marcadores inflamatórios intramuscular que possivelmente apontam efeito negativo sobre o metabolismo celular dos músculos, com a diminuição na adenosina trifosfato (ATP), fosfocreatina e creatina intracelular²⁸. Ainda, estudos mostram que um protocolo de até quatro semanas com EENM em indivíduos saudáveis, leva apenas a um aumento de força muscular, mas sem sua hipertrofia.²⁹ Porém, não está claro a relação entre incapacidade funcional, força e massa muscular.³⁰ A ausência de resultados significativos em relação a espessura muscular dos músculos vasto medial e vasto lateral esquerdo, bem como ecogenicidade, provavelmente está relacionado as alterações musculares, as quais o músculo doente está susceptível, como inflamação, maior acúmulo de gordura e tecido fibroso³¹.

A força muscular não apresentou nenhum resultado significativo, contudo mostrou uma tendência positiva no GC e GI, quando comparados entre e intra-grupos, respectivamente. Nossa justificativa, é que o TSL é uma medida indireta para quantificar a força muscular dos membros inferiores.³² e, os estudos que apresentam mudanças, como o realizado por Schardong et al³³ que avaliou os efeitos da EENM em pacientes com Doença Renal Crônica em hemodiálise, aplicaram a intervenção durante oito semanas. Porém, algumas diferenças clínicas podem justificar o resultado oposto ao que encontramos em nosso estudo, como a característica da população e o local de intervenção, uma vez que a perda de força muscular pode estar mais acentuada nos indivíduos em UTI³⁴, necessitando assim, de um período maior de intervenção. Também, não observamos resultados significativos na avaliação da força muscular aplicada através da escala MRC em ambos os grupos. Entretanto, a melhora clínica do GI foi expressiva. Nesse sentido, acreditamos que a EENM além de preservar a massa muscular, apresenta tendência positiva no desfecho de força. Grunow et al³⁵ em um ECR com 21 pacientes na UTI, aplicaram a escala MRC e encontraram valores significativos sobre a força muscular no GI. Contudo, a EENM foi aplicada por um período de 28 dias, diferenciando do nosso tempo de intervenção (dez dias). No entanto, as características distintas da nossa população podem influenciar nesse desfecho. O GI mostra maior tempo de VMI e permanência hospitalar - características diretamente relacionadas ao comprometimento de força³⁴ e tipo de TX realizado (bilateral), que ainda controverso na literatura, mas parece proporcionar uma recuperação prolongada quando comparado a TX unilateral.³⁶

Em relação a capacidade funcional, ainda no estudo de Schardong et al³³ supra citado, os autores também não encontraram diferenças significativas entre GI e GC ao aplicarem um protocolo de EENM. Já Wu et al³⁷ em uma metanálise, tiveram como um

dos seus desfechos determinar os efeitos da EENM sobre a capacidade funcional de pacientes com DPOC. O estudo analisou 13 ECR com 447 pacientes e mostraram um aumento significativo no grupo EENM, em comparação com o GC. No entanto, os momentos de avaliação podem ter influenciado nosso resultado. As mesmas foram realizadas de acordo com os protocolos estabelecidos pela equipe do Centro de Reabilitação Pulmonar do hospital. A avaliação pré estudo foi realizada três meses antes do TXP e em períodos distintos para cada paciente incluído na amostra; também, a avaliação pós foi realizada apenas um mês após a alta hospitalar. Sendo assim, não conseguimos quantificar de maneira imediata a capacidade funcional.

Entre as limitações do estudo, está principalmente o tamanho da amostra, já que devido a Pandemia causada pela COVID-19, teve-se que interromper as coletas. Também não foi possível realizar cegamento de pacientes, mas todas as mensurações foram realizadas de maneira objetiva, sem influência do paciente. Apesar de não apresentarmos dados significativos, as avaliações do TC6 e TSL foram prejudicadas, uma vez que tivemos perdas durante o acompanhamento devido a intercorrências (complicações cardiorrespiratórias e infarto agudo do miocárdio). Ainda, não foi possível analisar os dados de espirometria, o qual, influência diretamente nos resultados da capacidade funcional; e ainda não apresentamos todas as avaliações previstas no registro do *Clinical Trials*, uma vez que essas serão apresentadas posteriormente em outro estudo. Nesse sentido, acreditamos que mais estudos devem ser realizados com maior número de pacientes e análises bioquímicas, a fim de apresentar melhor o mecanismo de ação da EENM. Contudo, acreditamos que nossos resultados preliminares são relevantes para a população em estudo para um melhor prognóstico pós TX, uma vez que, os estudos com pacientes TXP sobre os nossos desfechos ainda são escassos.

Os dados do presente estudo identificam que o GI apresentou melhora na espessura muscular do VLD comparado ao GC e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral. Porém, a EENM não foi capaz de fornecer benefícios nos demais desfechos e demais musculaturas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-68.
3. Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, Beeckmans H, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int.* 2020;33(2):130-41.
4. Langer D. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation. *Respiration.* 2015;89(5):353-62.
5. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M, et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1584-92.
6. Langer D, Gosselink R, Pitta F, Burtin C, Verleden G, Dupont L, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):572-8.
7. Órgãos ABdTd. Registro Brasileiro de Transplantes 2020(XXVI N 3 - Jan/Set).
8. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):2-9.
9. Sciriha A, Lungaro-Mifsud S, Fsadni P, Scerri J, Montefort S. Pulmonary Rehabilitation in patients with Interstitial Lung Disease: The effects of a 12-week programme. *Respir Med.* 2019;146:49-56.
10. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Training on Endurance Performance. *Front Physiol.* 2016;7.
11. Spector P, Laufer Y, Elboim Gabyzon M, Kittelson A, Stevens Lapsley J, Maffiuletti NA. Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy to Restore Quadriceps Muscle Function in Patients After Orthopaedic Surgery: A Novel Structured Approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(23):2017-24.
12. Valenzuela PL, Morales JS, Ruilope LM, de la Villa P, Santos-Lozano A, Lucia A. Intradialytic neuromuscular electrical stimulation improves functional capacity and muscle strength in people receiving haemodialysis: a systematic review. *J Physiother.* 2020;66(2):89-96.
13. Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, Ivanova AV. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of patients with postoperative complications after cardiovascular surgery: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(42):e22769.
14. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, et al. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2019;33(5):875-84.
15. Vaquero AF, Chicharro JL, Gil L, Ruiz MP, Sánchez V, Lucía A, et al. Effects of muscle electrical stimulation on peak VO₂ in cardiac transplant patients. *Int J Sports Med.* 1998;19(5):317-22.
16. Kelm DJ, Bonnes SL, Jensen MD, Eiken PW, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Pre-transplant wasting (as measured by muscle index) is a novel prognostic indicator in lung transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30(3):247-55.
17. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung

Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1169-83.

18. Erasmus ME, van der Bij W. Death after lung transplantation: improving long term survival despite perilous early postoperative years. *Transpl Int*. 2020;33(2):128-9.

19. Gil APP, Lunardi AC, Santana FR, Bergamim J, Sarmento LA, Cristelli MP, et al. Impact of Renal Transplantation and Immunosuppressive Therapy on Muscle Strength, Functional Capacity, and Quality of Life: A Longitudinal Study. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1279-83.

20. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103-9.

21. McGraw KO WS. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull* 1992;111(2):361-65.

22. Carlson KD SF. Impact of experimental design on effect size: Findings from the research literature on training. *J Appl Psychol* 1999;84((6)):851-62.

23. S. M. Estimating Effect Sizes from Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ Res Methods* 2008;11:364-86

24. Liu M, Luo J, Zhou J, Zhu X. Intervention effect of neuromuscular electrical stimulation on ICU acquired weakness: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci*. 2020;7(2):228-37.

25. Segers J, Vanhorebeek I, Langer D, Charususin N, Wei W, Frickx B, et al. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients - A within subject randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;62:65-71.

26. Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, Yamamoto T, Ueno Y, Nakataki E, et al. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e997-e1003.

27. Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, Anderson BJ, Khoury V, Shashaty MG, et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: Muscle area superior to thickness. *J Crit Care*. 2018;47:324-30.

28. Puthuchery ZA, Astin R, McPhail MJW, Saeed S, Pasha Y, Bear DE, et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*. 2018;73(10):926-35.

29. Gondin J, Guette M, Ballay Y, Martin A. Electromyostimulation training effects on neural drive and muscle architecture. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(8):1291-9.

30. Puthuchery ZA, Denehy L. Exercise Interventions in Critical Illness Survivors: Understanding Inclusion and Stratification Criteria. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(12):1464-7.

31. Lee ZY, Ong SP, Ng CC, Yap CSL, Engkasan JP, Barakatun-Nisak MY, et al. Association between ultrasound quadriceps muscle status with pre-morbid functional status and 60-day mortality in mechanically ventilated critically ill patient: A single-center prospective observational study. *Clin Nutr*. 2021;40(3):1338-47.

32. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med*. 1985;78(1):77-81.

33. Schardong J, Dipp T, Bozzeto CB, da Silva MG, Baldissera GL, Ribeiro RC, et al. Effects of Intradialytic Neuromuscular Electrical Stimulation on Strength and Muscle Architecture in Patients With Chronic Kidney Failure: Randomized Clinical Trial. *Artif Organs*. 2017;41(11):1049-58.

34. Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(2):85-96.

35. Grunow JJ, Goll M, Carbon NM, Liebl ME, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. *Crit Care*. 2019;23(1):308.

36. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1140-5.
37. Wu X, Hu X, Hu W, Xiang G, Li S. Effects of neuromuscular electrical stimulation on exercise capacity and quality of life in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(5).

Tabelas

Tabela 1. Características basais da amostra.

Variáveis	GC (n=9)	EENM (n=6)	P
Masculino	5 (55,6)	3 (50,0)	1,000
Idade, anos	60±8	53±13	0,242
IMC, kg/m ²	23,72±3,22	22,27±2,33	0,362
Diagnóstico			0,078
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	3 (33,3)	5 (83,3)	
Fibrose Pulmonar Idiopática	5 (55,6)	-	
Fibrose Cística	1 (11,1)	1 (16,7)	
Tipo de TXP, unilateral	8 (88,9)	2 (33,3)	0,089
Tempo de UTI, dias	8±2	10±5	0,560
Tempo de VMI, horas	24 [24-24]	36 [16-58]	0,406
Tempo de internação, dias	16±1	19±7	0,406
Tempo de EENM, dias		10 ±1,03	
Avaliações pré-randomização			
Força			
Δ MRC, Pré - Alta UTI	2,0 [0,0-9,0]	5,0 [0,7-11,7]	0,516
TSL10 repetições, segundos	32,80±11,86	30,90±17,96	0,406
Capacidade funcional			
TC6, distância percorrida	358±125	379±103	0,743
Espessura muscular, cm			
RFD	1,10±0,18	0,90±0,26	0,106
RFE	1,11±0,18	1,01±0,35	0,574
VLD	1,21±0,32	1,30±0,25	0,604
VLE	1,07±0,18	1,16±0,39	0,626
VMD	0,70±0,30	0,67±0,24	0,851
VME	0,62±0,09	0,65±0,18	0,675
AST, cm ²			
RFD	2,55±1,04	3,08±0,94	0,332

RFE	2,43±0,98	2,30±1,00	0,812
-----	-----------	-----------	-------

Continua

Continuação **Tabela 1.** Características basais da amostra.

Variáveis	GC (n=6)	EENM (n=9)	P
Ecogenicidade			
RFD	25,23±8,87	44,25±29,38	0,178
RFE	26,01±10,39	42,87±30,47	0,241

Nota: Dados apresentados como No (%) ou média \pm DP ou mediana [IQR]. Abreviações: GC, grupo controle; EENM, estimulação elétrica neuromuscular; IMC, índice de massa corporal; TXP, transplante pulmonar; UTI, unidade de terapia intensiva, VMI, ventilação mecânica invasiva; MRC, escala *Medical Research Council*; TSL, teste de sentar e levantar de 10 repetições; TC6, teste de caminhada os seis minutos; RFD, reto femoral direito; RFE, reto femoral esquerdo; VLE, vasto lateral esquerdo; VLD, vasto lateral direito; VMD, vasto medial direito; VME: vasto medial esquerdo, AST, área da secção transversa.

Tabela 2. Efeitos pré e pós-intervenção para os testes de força e capacidade funcional.

Parâmetro	Intervenção	Momento		Diferença dentro do grupo na variação pré e pós-intervenção	Diferença entre os grupos na variação pré e pós-intervenção
		Pré	Pós	Diferença média (IC95%); Cohen's d	Diferença média (IC95%); d _{ppc2}
Força					
Δ MRC ^a					
	GC (n=5)	2,0 [0,0-9,0]	0,0 [0-7,5]	-	-
	EENM (n=6)	5,0 [0,7-11,2]	9,5 [5,2-21,2]	-	-
TSL10 repetições, segundos					
	Controle (n=5)	37±13	34±16	-3 (-28 a 21); 0,23	
	EENM (n=6)	28±5	38±10	10 (-11 a 32); 0,53	7 (-17 a 11); 1,336
Capacidade funcional					
TC6, distância percorrida					
	GC (n=5)	371±88	459±90	88 (-15 a 192); 1,00	
	EENM (n=6)	380±103	411±74	31 (-48 a 113); 0,30	57 (-54 a 165); 0,539

Nota: Dados apresentados como média \pm DP, mediana [IQR] ou média (IC 95%). Abreviaturas: GC, grupo controle; Abreviações: GC, grupo controle; EENM, estimulação elétrica neuromuscular; MRC, escala *Medical Research Council*; TSL, teste de sentar e levantar de 10 repetições; TC6, teste de caminhada os seis minutos. a Δ pre - alta UTI e Δ pré - pós.

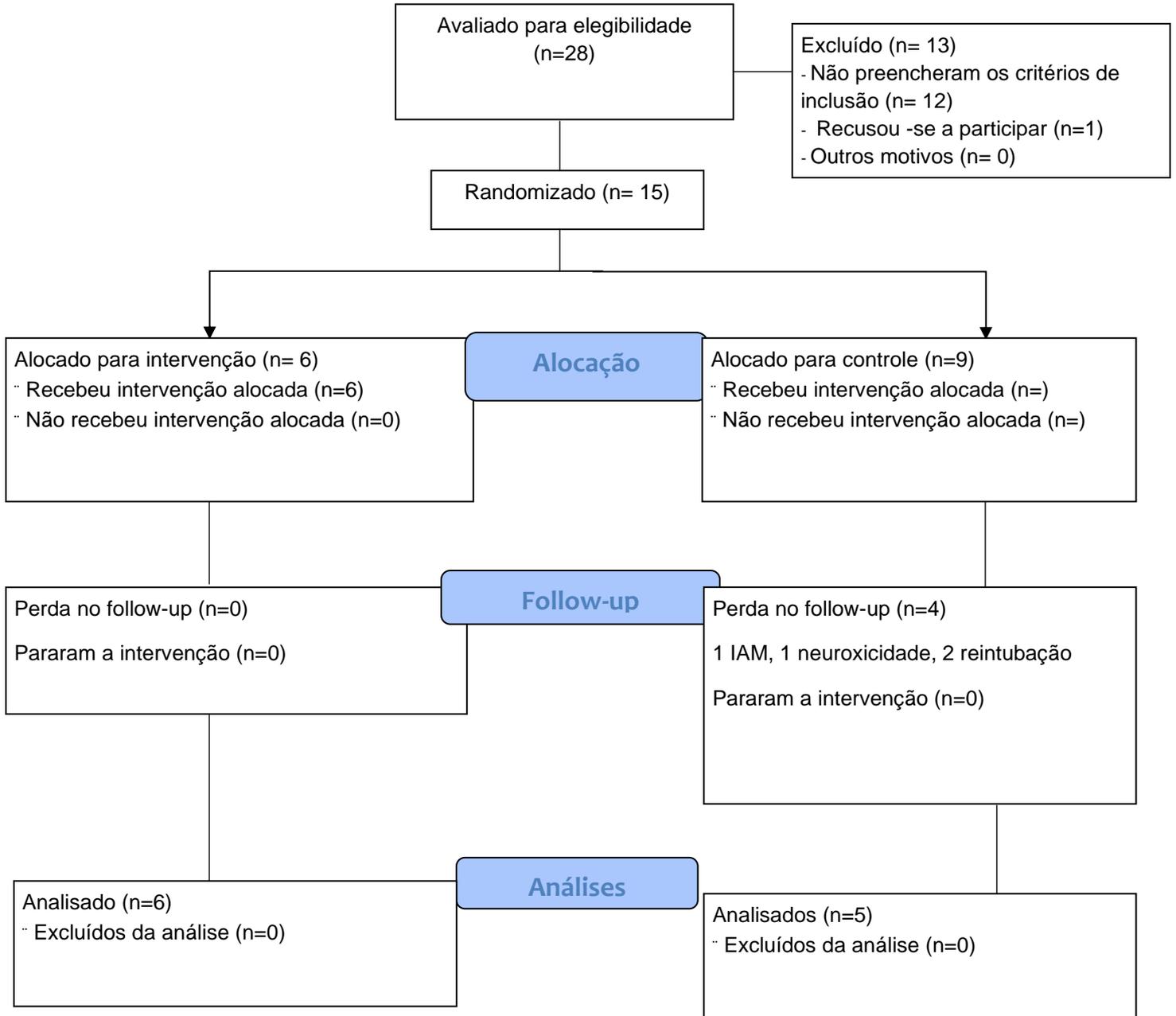
Tabela 3. Resposta pré e pós-intervenção para os testes de espessura muscular, AST e ecogenicidade.

Parâmetro	Pré		Alta, UTI		Pós	
	GC (n=5)	EENM (n=6)	GC (n=5)	EENM (n=6)	GC (n=5)	EENM (n=6)
Espessura muscular, cm						
RFD	1,11±0,18	0,90±0,26	1,01±0,34 ^a	0,92±0,24	1,02±0,22 ^b	0,98±0,20
RFE	1,11±0,18	1,01±0,35	0,91±0,23 ^a	0,96±0,28	0,79±0,11 ^b	1,01±0,25
VLD	1,21±0,32	1,30±0,25	1,08±0,30	1,27±0,27	1,04±0,32	1,38±0,25 ^c
VLE	1,07±0,18	1,16±0,39	0,99±0,26	1,06±0,25	1,03±0,31	1,18±0,10
VMD	0,70±0,30	0,67±0,24	0,69±0,25	0,68±0,16	0,65±0,21	0,62±0,08
VME	0,62±0,09	0,65±0,18	0,60±0,09	0,64±0,31	0,60±0,21	0,57±0,12
AST, cm ²						
RFD	2,55±1,04	3,08±0,94	2,33±1,10	2,42±1,14	2,57±0,89	2,49±0,80
RFE	2,43±0,98	2,30±1,00	2,46±1,04	2,21±1,28	2,60±0,87	2,85±0,82
Ecogenicidade						
RFD	25,23±8,87	44,25±29,38	23,12±10,66	31,88±18,84	23,08±5,55	27,50±16,15
RFE	26,01±10,39	42,87±30,47	25,71±12,55	38,11±25,71	20,90±2,10	29,91±13,90

Nota: Dados apresentados como no (%) ou média ± DP. Abreviações: GC, grupo controle; EENM, estimulação elétrica neuromuscular; RFD, reto femoral direito; RFE, reto femoral esquerdo; VLE, vasto lateral esquerdo; VLD, vasto lateral direito; VMD, vasto medial direito; VME: vasto medial esquerdo, AST, área da secção transversa. ^a Resposta intra-grupo Pré vs Alta UTI (p<0,05). ^b Resposta intra-grupo Pré vs Pós (p<0,05). ^c Resposta entre-grupos Pós (p<0,01).

Figura

Figura 1



CONCLUSÃO

No presente estudo de pacientes pós TXP, foram comparados os efeitos da EENM associada a fisioterapia com somente a realização de fisioterapia convencional. Os resultados permitiram analisar que os pacientes do GC, os quais não receberam a intervenção, apresentaram redução significativa na espessura do músculo reto femoral direito e esquerdo do quadríceps femoral, mostrando que a EENM pode ser benéfica para manter a espessura durante o período de internação hospitalar. No entanto, a área da secção transversa não apresentou resultados positivos, com aumento para o GC. Ainda, ambos os grupos não demonstraram diferenças significativas para os desfechos de força muscular, capacidade funcional e ecogenicidade muscular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com as observações dessa pesquisa, podemos concluir que um protocolo de reabilitação com EENM associado a fisioterapia em pacientes pós TXP, poderá ser positivo para os pacientes pós TXP na fase de internação hospitalar, com aumento do tamanho amostral. Uma vez que, nossos resultados preliminares, mostram que o grupo que não recebeu a intervenção com EENM no pós-operatório de TXP aumentou significativamente a perda de massa muscular do quadríceps femoral, durante o período de internação hospitalar.

Nesse sentido, novos estudos poderão ser realizados para evidenciar os benefícios da EENM na implementação da rotina hospitalar como um protocolo de reabilitação aos pacientes pós TXP.