



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE

MAÍRA ÁVILA FONTES TRINDADE

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR NOS NÍVEIS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CARDÍACOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE

LAGARTO

2025

MAÍRA ÁVILA FONTES TRINDADE

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR NOS NÍVEIS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CARDÍACOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde (PPGCAS) da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para aprovação na Defesa do Mestrado, 1º semestre, 2025.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Érika Ramos Silva

Linha de pesquisa: Pesquisa Clínica Avançada

LAGARTO

2025

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Trindade, Maíra Ávila Fontes.
T833e Efeito da estimulação elétrica neuromuscular nos níveis de
marcadores inflamatórios e cardíacos em pacientes com
insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática com metanálise /
Maíra Ávila Fontes Trindade ; orientadora Érika Ramos Silva. –
Lagarto, SE, 2025.
74 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) –
Universidade Federal de Sergipe, 2025.

1. Cardiologia. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Estimulação elétrica.
I. Silva, Érika Ramos, orient. II. Título.

CDU 612.172

RESUMO

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR NOS NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CARDÍACOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE, TRINDADE, M. A. F., Lagarto/SE, 2025.

A cronicidade do bombeio cardíaco ineficaz na Insuficiência Cardíaca (IC) provoca diversas alterações que repercutem em intolerância ao exercício, alterações vasculares periféricas e inflamação, com maior liberação de marcadores inflamatórios e cardíacos. Como alternativa de tratamento, a Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM), estimula biomarcadores importantes para o crescimento ou preservação muscular esquelética e interfere positivamente na função cardíaca. A pesquisa tem como objetivo revisar sistematicamente o efeito da EENM nos níveis de marcadores inflamatórios e cardíacos em pacientes com IC. Trata-se de uma revisão sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), seguindo as recomendações *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA) e com registro PROSPERO (CRD42024623364). A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, PEDro, CENTRAL, EMBASE, Web of Science, e, em complemento, no ClinicalTrials.gov, ProQuest, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Google Scholar e buscas manuais das referências dos artigos incluídos. Todos os idiomas foram inclusos, sem limite de tempo de publicação. Os descritores foram selecionados a partir do *Medical Subject Headings (Mesh)*, sendo eles: “*cardiac insufficiency*”; “*neuromuscular electrostimulation*”; “*biological markers*”; “*randomized clinical trials*”. Para cada base de dados, os descritores foram combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR” para a busca de publicações. Foram incluídos ECRs, com população adulta diagnosticada com IC, atendidos em ambulatórios ou domicílios, submetidos a EENM exclusivamente ou associado a outra intervenção, comparados ao grupo controle, sem EENM ou SHAM, analisando o impacto da terapia sobre marcadores biológicos. O risco de viés foi analisado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* e a avaliação da evidência por meio da classificação *Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*. Os dados foram interpretados no *Software Review Manager* (RevMan 5.4.1®, 2020). Os estudos foram desenvolvidos entre os anos de 2004 a 2022 e conduzidos na Grécia, Brasil, Espanha e Reino Unido. Foram avaliados 202 pacientes, 94 no grupo controle (GC), e 108 no grupo intervenção (GI). A amostra foi composta por 70% homens, com variação de idade de 18 a 82 anos e predominância da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Reduzida (FEVER). Os protocolos dos estudos foram aplicados em domicílio ou em ambiente ambulatorial de reabilitação. As intervenções diferenciaram-se quanto a EENM isolada em quadríceps e panturrilha, e/ou combinada a outras terapias. Todos os estudos usaram baixa frequência (5 a 50 Hz), corrente contínua ou pulsada, intensidade para gerar contração muscular, por 6 a 12 semanas, com avaliações ao início e ao final do protocolo. Os desfechos envolveram marcadores inflamatórios em 3 estudos e cardíacos em 4, e geraram 4 metanálises. A Interleucina-6 (IL-6) aumentou significativamente no GC. A Interleucina-10 (IL-10), Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e o Peptídeo Natriurético (BNP) não resultaram em alterações significantes em nenhum dos grupos. Mesmo com o poder de evidência limitado, a classificação predominante foi de “baixo risco de viés”. O estudo revela o efeito positivo da EENM sobre a IL-6, após protocolo baseado em frequências baixas, por no mínimo 6 semanas.

Palavra-chaves: Insuficiência Cardíaca; Estimulação Elétrica; Biomarcadores; Revisão Sistemática; Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

EFFECT OF NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION ON INFLAMMATORY AND CARDIAC MARKERS LEVELS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS, TRINDADE, M. A. F., Lagarto/SE, 2025.

The chronicity of ineffective cardiac pumping in Heart Failure (HF) leads to various changes that result in exercise intolerance, peripheral vascular alterations, and inflammation, with increased release of inflammatory and cardiac markers. As an alternative treatment, Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) stimulates important biomarkers for skeletal muscle growth or preservation and positively influences cardiac function. The research aims to systematically review the effect of NMES on the levels of inflammatory and cardiac markers in patients with HF. It is a systematic review of Randomized Clinical Trials (RCTs), following the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA) recommendations and registered in PROSPERO (CRD42024623364). The literature search was conducted in the PubMed, Scopus, PEDro, CENTRAL, EMBASE, and Web of Science databases, and additionally in ClinicalTrials.gov, ProQuest, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), Google Scholar, and manual searches of the references in the included articles. All languages were included, with no publication time restrictions. The descriptors were selected from the Medical Subject Headings (MeSH), namely: “cardiac insufficiency”; “neuromuscular electrostimulation”; “biological markers”; “randomized clinical trials.” For each database, the descriptors were combined using the Boolean operators “AND” and “OR” to retrieve relevant publications. RCTs were included if they involved an adult population diagnosed with HF, treated in outpatient or home settings, subjected to NMES either exclusively or in combination with another intervention, compared to a control group without NMES or with a sham procedure, analyzing the therapy's impact on biological markers. The risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool, and the evidence level was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) classification. Data interpretation was performed using Review Manager software (RevMan 5.4.1®, 2020). The studies were conducted between 2004 and 2022 in Greece, Brazil, Spain, and the United Kingdom. A total of 202 patients were evaluated: 94 in the control group (CG) and 108 in the intervention group (IG). The sample consisted of 70% men, with ages ranging from 18 to 82 years, and a predominance of reduced Left Ventricular Ejection Fraction (HFrEF). The study protocols were applied in home-based or outpatient rehabilitation settings. The interventions varied, including isolated NMES on the quadriceps and calf muscles and/or combined with other therapies. All studies used low-frequency stimulation (5 to 50 Hz), continuous or pulsed current, with intensity sufficient to induce muscle contraction, for 6 to 12 weeks, with assessments conducted at baseline and the end of the protocol. The outcomes included inflammatory markers in three studies and cardiac markers in four, resulting in four meta-analyses. Interleukin-6 (IL-6) significantly increased in the CG. Interleukin-10 (IL-10), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), and B-type Natriuretic Peptide (BNP) did not show significant changes in either group. Despite the limited evidence power, the predominant classification was "low risk of bias." The study highlights the positive effect of NMES on IL-6 after a protocol based on low-frequency stimulation for at least six weeks.

Keyword: Cardiac Insufficiency; Electric Stimulation; Biomarkers; Systematic Review; Randomized Controlled Trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de estudos selecionados e incluídos.....	29
Figura 2 - <i>Forest Plot</i> sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-6.....	37
Figura 3: <i>Forest Plot</i> sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-10.....	38
Figura 4: <i>Forest Plot</i> sobre o impacto da EENM vs grupo controle no TNF- α	38
Figura 5: <i>Forest Plot</i> sobre o impacto da EENM vs grupo controle no BNP.....	39
Figura 6: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.....	40
Figura 7: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentadas como porcentagens dos estudos incluídos.....	40
Figura 8: Análise do poder de evidência pelo sistema <i>GRADE</i>	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características dos estudos inclusos na Revisão Sistemática.....	31
Tabela 2 - Protocolos de EENM dos estudos incluídos.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

BE	Bicicleta Ergométrica
BNP	Peptídeo Natriurético
CH	Cuidados Habituais
CI	<i>Confidence Interval</i>
CK	Creatina Quinase
DM	Diabetes Mellitus
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EENM	Estimulação Elétrica Neuromuscular
EPCs	Células Progenitoras Endoteliais
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEi	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IFN- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IL-10	Interleucina-10
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
iNOS	Óxido Nítrico-Sintase Induzida
IV	<i>Inverse Variance</i>

LDH	Lactato Desidrogenase
MEC	Matriz Extracelular
Mesh	<i>Medical Subject Heading</i>
ml	Mililitro
MMP-9	Metaloproteinase da Matriz-9
MMPs	Metaloproteinases da Matriz
MMPs-2	Metaloproteinase da Matriz-2
MRC	<i>Medical Resourch Council</i>
ng	Nanograma
NO	Óxido Nítrico
NT-proBNP	N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Proteína C Reativa
pg	Picograma
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QV	Qualidade de Vida;
RevMan	<i>Review Manager</i>
RS	Revisão Sistemática
SD	<i>Standard Deviation</i>
Std	<i>Standart</i>
sICAM	Molécula de Adesão Intercelular-1 Solúvel
sTNFR1	Receptor Solúvel do Fator De Necrose Tumoral Tipo 1
sTNFR2	Receptor Solúvel do Fator De Necrose Tumoral Tipo 2
sVCAM-1	Molécula de Adesão Vascular-1Solúvel
TC6min	Teste de Caminhada de 6 minutos
TE	Treinamento com Exercícios
TMI	Treino Muscular Inspiratório
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VE	Ventrículo Esquerdo
VEGF-A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A
VO2	Volume de Oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC).....	13
2.2 MARCADORES BIOLÓGICOS NA IC	14
2.2.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA IC.....	14
2.2.2 MARCADORES CARDÍACOS NA IC.....	16
2.3 DISFUNÇÃO MUSCULAR EM PACIENTES COM IC.....	18
2.4 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR E IMPACTO SOBRE	19
MARCADORES BIOLÓGICOS NA IC.....	
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	24
4.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA.....	24
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	24
4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXCLUSÃO.....	25
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	25
4.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS.....	26
4.7 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	26
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5 RESULTADOS.....	28
5.1 RESULTADOS DA BUSCA.....	28
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	29
5.3 INTERVENÇÃO.....	33
5.4 DESFECHOS.....	36
5.5 RESULTADOS DAS METANÁLISES.....	37
5.5.1 INTERLEUCINA-6.....	37
5.5.2 INTERLEUCINA-10.....	38
5.5.3 FATOR DE NECROSE TUMORAL- α	38
5.5.4 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO.....	38
5.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	39
5.7 ANÁLISE DO SISTEMA GRADE.....	41
6 DISCUSSÃO.....	43
7 CONCLUSÃO.....	54
8 IMPACTO SOCIAL.....	55

REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE A.....	67
ANEXO A.....	74

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte global, alcançando 32% dos óbitos em 2019 (OMS, 2021). Em meio a elas, a Insuficiência Cardíaca (IC) que compromete a estrutura e função do coração (MARCONDES-BRAGA et al., 2021), detém de números alarmantes, alcançando 64,3 milhões de pessoas com a doença em 2017 no mundo. Sua incidência tem se mantido estável ao longo de anos; entretanto, a prevalência vem aumentando devido aos tratamentos disponíveis.

Mesmo com o avanço no tratamento e manejo da doença, a condição permanece como um grave problema de saúde pública em decorrência dos elevados custos com assistência médica em todo o mundo. Sua alta taxa de morbimortalidade faz dela a principal causa de hospitalizações em pessoas com mais de 65 anos (SAVARESE et al.; 2022), além de trazer graves comprometimentos à qualidade de vida (PEREIRA; CORREIA, 2020).

O envelhecimento, a complexa fisiopatologia da IC e as comorbidades associadas tornam a doença uma preocupação relevante. Com o passar da idade, observa-se uma desregulação do sistema imunológico, frequentemente acompanhada por um aumento do estímulo pró-inflamatório. Esse processo está associado à maior liberação de biomarcadores inflamatórios, como interleucinas, proteína C-reativa e fator de necrose tumoral (TNF) (FERRUCCI; FABBRI, 2018). Esses mediadores inflamatórios estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a IC (FULOP et al., 2018).

Na doença, desde as fases iniciais são visualizados disfunção ventricular e ativação de mecanismos adaptativos compensatórios, como: aumento da estimulação simpática, hiperativação do sistema angiotensina-aldosterona, intolerância ao exercício, gerando alterações vasculares periféricas circulatórias, estresse oxidativo e inflamação (GROEHS et al., 2016). Esta última, quando impacta sistematicamente, associa-se ao aumento da fragilidade, incapacidades e mortalidade por todas as causas (LI et al., 2024).

A inflamação sistêmica crônica é frequentemente visualizada no indivíduo com IC, exercendo efeitos nos sistemas do corpo, assim como nos músculos esqueléticos a partir de mediadores inflamatórios livres na circulação, com consequente disfunção muscular. Estas disfunções podem ser percebidas pela perda tecidual e fraqueza muscular, assim como baixa capacidade para o exercício físico (YIN et al., 2019).

Frente as graves repercussões que a doença pode ocasionar, pesquisas vêm sendo realizadas com foco no desenvolvimento de estratégias, como o treinamento físico, para

redução das atividades compensatórias e inflamação acima descritas, visando aumento da tolerância ao exercício, melhora na qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade (KADOGLU et al., 2017). Programas de reabilitação cardíaca incluindo treinamento com exercícios, educação e manejo farmacológico são recomendados em pacientes com a doença em diferentes diretrizes internacionais (FLETCHER et al., 2013).

Em adição, a Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM), como método adjuvante, vem sendo tratada como alternativa para pacientes com IC que tenham dificuldade de adesão a um programa regular de exercícios, seja pelos sintomas limitantes ou em decorrência da dificuldade de manutenção de um compromisso contínuo com a terapêutica baseada em atividade física (JONES et al., 2016).

É fortemente estabelecido na literatura a capacidade que a EENM possui em promover efeitos positivos na força muscular e resistência ao exercício a partir da contração muscular involuntária por estimulação elétrica, evitando o catabolismo de proteínas em pacientes crônicos atendidos em ambulatórios e na fase aguda (SANCHIS-GOMAR et al., 2019). Sabe-se também que o grau da resposta a terapia pode variar de acordo com os processos fisiopatológicos individuais, ao grau de perda de força muscular, ao grupo muscular trabalhado, duração do estímulo, dentre outros fatores (GRUNOW et al., 2019).

Evidências crescentes, mas ainda insuficientemente consolidadas, indicam que essa terapia pode estimular biomarcadores importantes para o crescimento ou preservação muscular esquelética (TRUONG et al., 2017; AKAR et al., 2017), interferir positivamente nos níveis de marcadores que refletem a função cardíaca (KADOGLU et al., 2017), além de modular a resposta inflamatória em pacientes com IC (SACILOTTO et al., 2017).

Não há na literatura uma Revisão Sistemática (RS) que explore essa temática, o que torna essencial aprofundar a compreensão sobre o nível de evidência do impacto da EENM nos níveis de marcadores inflamatórios e cardíaco em pacientes com IC. Esse conhecimento pode subsidiar o uso da estratégia como opção terapêutica, permitindo indicações mais precisas, contribuindo para a elaboração de protocolos, avaliando os impactos sobre marcadores funcionais, promovendo maior adesão ao cuidado, prevenindo a progressão da doença e reduzindo a mortalidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A Insuficiência Cardíaca (IC) se caracteriza pela ineficácia do bombeamento de sangue pelo coração, comprometendo o suprimento sanguíneo e de oxigênio para os tecidos. Devido a alteração das atividades metabólicas tecidual e as altas cargas pressóricas, desenvolve-se várias comorbidades e conjunto de sinais e sintomas. Sua prevalência vem aumentando mundialmente com o envelhecimento da população, juntamente com os fatores de risco (DI PALO; BARONE, 2020).

É classificada de três formas: a primeira, quanto a Fração de Ejeção (FE), podendo encontrar de forma preservada (ICFEp, FEVE $\geq 50\%$), intermediária (ICFEi, FEVE 40-49%) e reduzida (ICFEr, FEVE $< 40\%$); a segunda, quanto a gravidade dos sintomas do exercício ao repouso (classificação funcional da New York Heart Association – NYHA) em classe I (assintomático), classe II (sintomas leves), classe III (sintomas moderados), classe IV (sintomas graves), e a terceira forma, quanto ao tempo e progressão da doença, subdividida em A (risco de desenvolver IC, sem doença estrutural ou sintomas de IC); B (doença estrutural cardíaca presente, sem sintomas de IC); C (doença estrutural cardíaca presente, sintomas prévios ou atuais de IC) e D (IC refratária ao tratamento clínico requer intervenção especializada) (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

Na doença, são visualizadas alterações na estrutura ou na função do coração pela redução do volume sistólico (IC sistólica) ou anormalidade na função diastólica (IC diastólica). Quando de caráter progressivo e crônico, pode ser chamada de Insuficiência Cardíaca Crônica e, para alterações rápidas ou graduais que necessitem de assistência urgente, Insuficiência Cardíaca Aguda (CARABALLO et al., 2019).

Encontra-se na IC uma hiperativação sustentada do sistema angiotensina-aldosterona, que promove progressão e deterioração cardíaca, e acionamento do sistema nervoso simpático, com implicações hemodinâmicas, como vasoconstrição e comprometimento na distribuição do fluxo sanguíneo periférico e consequente inflamação, estresse oxidativo e degradação proteica (GROEHS et al., 2016).

Estes dois sistemas com atividades elevadas e não adequadamente contrabalanceados pelo aumento da liberação de peptídeos natriuréticos (ação anti-hipertrofica e anti-fibrótica), fazem com que surjam alterações estruturais progressivas, hipertroficas e dilatação das câmaras do coração, gerando efeitos indesejados na função da bomba cardíaca com o desenvolvimento

de sintomas e maior suscetibilidade a arritmias e distúrbios de condução (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2019).

O diagnóstico baseia-se na história clínica, exame físico detalhado, exames complementares laboratoriais (hemograma, eletrólitos séricos, gasometria arterial, dosagem de enzimas cardíacas, do peptídeo natriurético tipo B – BNP- e seu fragmento terminal- NT-ProBNP) e de imagem (ecocardiograma, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, ressonância magnética e raio X de tórax) (PIESKE et al., 2019).

Os tratamentos envolvem as terapias farmacológicas, os dispositivos mecânicos de suporte circulatório, o implante de marcapasso ou de desfibriladores automáticos, e a reabilitação cardíaca envolvendo programas de treinamento com exercícios. Todos esses possibilitam que pacientes com IC tenham melhores taxas de sobrevivência, juntamente com a análise de biomarcadores para facilitar o manejo de pacientes com IC em busca de melhores prognósticos (CASTIGLIONE, et al., 2022).

2.2 MARCADORES BIOLÓGICOS NA IC

Biomarcador (“marcador biológico”) é uma substância, estrutura ou processo que é quantificado no corpo ou em seus produtos, podendo influenciar ou prever a incidência de desfecho ou doença. O conhecimento sobre o biomarcador é útil para antecipar o desenvolvimento futuro e identificação de doenças, reconhecer sua manifestação clínica, definir gravidade, prever a evolução e a resposta à uma terapia, bem como inclusão/exclusão e critérios de resultados para ensaios clínicos (PONIKOWSKI et al., 2016).

2.2.1 Marcadores Inflamatórios na IC

A inflamação se origina de uma complexa reação desencadeada por eventos moleculares e bioquímicos que envolvem células imunes do tecido conjuntivo, moléculas inflamatórias e vasos sanguíneos. Quando aguda, células residentes e células imunes na lesão liberam histaminas, quimiocinas, interleucinas (IL) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), promovendo maior permeabilidade vascular e infiltração tecidual de fluidos e células imunes, a exemplo de monócitos e neutrófilos, a fim da eliminação de patógenos, células necróticas e destroços celulares (AKHMEROV; PARIMON et al., 2022).

Na continuidade do estímulo, o processo inflamatório evolui para fase crônica e se caracteriza por inflamação aguda persistente e destruição tecidual pela presença de citocinas

inflamatórias secretadas pelos linfócitos. Essa resposta prolongada é reconhecida como um contribuinte importante à incapacidade funcional em pacientes com IC (LIBBY et al., 2018).

As citocinas são pequenas moléculas secretadas a partir da complexa interação entre células imunológicas e mediadores inflamatórios. Interferon-gama (INF- γ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e TNF- α desempenham papéis cruciais na cascata inflamatória (STANCIU et al., 2019). Esses mediadores favorecem inflamação muscular, possivelmente por produção de metaloproteinases de matriz (MMPs) que degradam a matriz extracelular (MEC) para sua renovação de maneira adequada na estruturação celular (CHAN et al., 2021). Dessa forma, a remodelação da MEC é acompanhada pelo aumento da MMPs, mais especificamente pela circulação das enzimas MMP-2 e MMP-9 que se correlacionam positivamente com a fibrose intersticial do miocárdio e anormalidades musculares durante o desenvolvimento da IC (LIU et al., 2017).

Como exemplo de mediadores pró-inflamatórios, o TNF- α e a IL-6 participam da aterogênese, induzindo inflamação vascular, oxidação lipídica, ativação de células endoteliais, proliferação celular, e acúmulo de lipídios por macrófagos, aumentando risco vascular (YANG et al., 2020). A IL-6 participa de diversos processos imunológicos e atua na estimulação hepática da Proteína C-Reativa (PCR), e, juntas, podem causar efeitos indesejáveis em diversos órgãos, promovendo redução da regulação do óxido nítrico (NO), importante vasodilatador do endotélio, resultando em maiores danos ao vaso sanguíneo (TEIXEIRA et al., 2014).

A IL-10, anti-inflamatória, antiapoptótica e regeneradoras de tecidos, é produzida por células ligadas ao sistema imunológico e células epiteliais, auxiliando na restauração da homeostase do tecido em doenças inflamatórias (SEGIET et al., 2019). Produz efeitos imunossupressores em monócitos e células dendríticas, inibindo a capacidade dessas células produzirem citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1a e b, IL-6, IL-12, IL-18 e TNF-a) e quimiocinas, evitando sua diferenciação, maturação e migração para órgãos linfoides (OUYANG, O'GARRA, 2019).

No paciente com IC, a IL-10 atua de forma importante na remodelação do coração, auxiliando no controle da hipertrofia cardíaca patológica por sobrecarga de pressão, suprimindo a inflamação e melhorando a função do VE. Age também inibindo as vias de sinalização mediadas pelo TNF- α que participam da patogênese da doença (STAFFORD et al., 2020). Evidências demonstram relação direta entre diminuição da IL-10 com IC avançada (BAGCHI et al., 2022).

2.2.2 Marcadores cardíacos na IC

Os peptídeos natriuréticos, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do próBNP (NT-próBNP), são marcadores cardíacos produzidos principalmente pelos cardiomiócitos frente a um estiramento ventricular do miocárdio em decorrência de elevadas pressões de enchimento cardíaco esquerdo e pressões de oclusão capilar pulmonar. Os genes dessas células codificam o precursor do BNP, o pré-próBNP, o qual será convertido em proBNP e degradado em BNP e NT-proBNP. Estes marcadores são importantes na avaliação da função cardíaca, pois refletem a sobrecarga do coração em pacientes com IC e auxiliam no diagnóstico e tratamento da doença (MAISEL et al., 2012).

Reduções nos níveis desses peptídeos estão relacionados a riscos diminuídos de eventos adversos. Quando analisados em pessoas sem doença cardiovascular, níveis elevados de NT-proBNP circulante relacionam-se a complicações frequentemente encontradas no paciente com a IC, como doença coronariana, acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares, além de mortalidade aumentada (JIA et al., 2023).

A fim de diagnosticar e definir prognóstico na IC, o BNP tem nível de evidência 1A (recomendação forte, evidência de alta qualidade) e é considerado o marcador cardíaco mais assertivo, porém não deve ser avaliado de forma isolada, mas sim combinado aos sinais e sintomas, alterações ecocardiográficas ou outros biomarcadores (YANCY et al., 2017). O BNP < 35 pg/mL ou NT-proBNP < 125 pg/mL são parâmetros que podem excluir o diagnóstico da doença, acima destes níveis carecem de maiores investigações (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

A glicoproteína de alto peso molecular Mucina 16 (MUC16) ou também chamada de Antígeno Arboidrato 125 (CA125), é considerada outro marcador cardíaco encontrado na superfície de células da pleura, peritônio e pericárdio, ligada à membrana ou liberada em uma forma solúvel, tornando-a disponível como um biomarcador circulante. Sua utilidade clínica está associada a diversas condições, e quando aumentada, é útil no monitoramento de congestão na IC.

Tal aumento justifica-se por maior ativação das células mesoteliais que provocam superprodução e liberação de CA125, frente a pressão hidrostática elevada, estresse mecânico e estímulos inflamatórios no contexto de congestão. Diante disso, esta relação endossa a associação entre CA125 plasmático elevado com congestão tecidual/derrames serosos, elevação das pressões de enchimento cardíaco e outros indicadores de IC à direita (NÚÑEZ et al., 2021).

Ao pensar no sistema de manutenção de fornecimento de energia para o coração, o sistema Creatina Quinase (CK) realiza um papel importante. A isoforma mitocondrial (CK-MT) catalisa a transferência de um grupo fosforil do trifosfato de adenosina (ATP) para a creatina, formando fosfocreatina (PCr). Esta, acumula-se em altos níveis nos cardiomiócitos, servindo como um reservatório de energia para equilibrar demandas energéticas que podem variar rapidamente. Já a isoforma muscular CK (CK-M), usa a PCr produzida para regenerar de maneira rápida o ATP nos locais onde são necessários, liberando creatina livre que pode reiniciar o ciclo. Dessa maneira, o sistema CK pode fornecer energia sem precisar mover o ATP através das células, mantendo assim uma concentração de energia favorável localmente para suprir as variações de demanda. Na IC, os níveis de CK são mais baixos pela perda de cardiomiócitos, comprometendo essa reserva de energia e contribuindo para a disfunção do coração (NEUBAUER, 2007).

A Lactato Desidrogenase (LDH) é uma enzima intracelular que pode estar elevada em pacientes com doença cardíaca valvar, coronariana e na IC. Sua importância relaciona-se a produção de energia, que catalisa piruvato em lactato diante de condições anaeróbicas, sendo fonte de energia importante para os cardiomiócitos. Na IC aguda, os níveis de lactato estão elevados e se relacionam com uma alta taxa de mortalidade, já na crônica, não há grandes alterações (ZYMLIŃSKI et al., 2018).

Fatores que podem elevar o lactato sanguíneo em pacientes com IC envolvem uma diminuição no oxigênio do sangue a ser transportado para os tecidos periféricos ou diminuição na capacidade do tecido de absorver oxigênio, ativação do sistema neurohumoral, aumento na demanda por consumo de oxigênio, disfunção orgânica e fadiga diafragmática (KISAKA et al. 2017), sendo assim, considerado um marcador de mau prognóstico quando em níveis elevados (BIEGUS et al., 2019).

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular-A (VEGF-A) produzido pelos cardiomiócitos exerce funções variadas no coração, sendo o principal regulador da permeabilidade vascular e da angiogênese (ABHINAND et al., 2016). Além disso, atua na cicatrização de lesões no miocárdio, recrutamento de células-tronco, diminuição do apoptose, aumento da vasodilatação e modulação da resposta autonômica. Quando diminuído ou ausente, afeta diretamente o miocárdio impactando na função do coração (BRAILE et al., 2020).

A mioglobina é uma proteína encontrada no tecido muscular estriado cardíaco e é de grande importância para o armazenamento e transporte de oxigênio dentro das células. Quando se apresentam em níveis elevados, podem sugerir lesão muscular, incluindo infarto do

miocárdio, sendo considerada um biomarcador na IC. Seus níveis relacionam-se com gravidade e reflete dano muscular e hipóxia no miocárdio (TOYA et al., 2023).

Outro biomarcador importante são as Células Progenitoras Endoteliais (EPCs) que participam do processo de homeostase entre lesão endotelial e capacidade de reparo, homeostase esta disfuncional na IC (GIANNITSI et al., 2019). As EPCs, provenientes da medula óssea, migram e diferenciam-se em maduras diante de dano no endotelial, atuando no reparo, manutenção e angiogênese. Em pacientes com IC e com o passar da idade, suas funções e quantidades estão reduzidas e podem predizer aumento das taxas de risco para mortalidade por todas as causas de origem cardiovascular (DJOHAN et al., 2018).

2.3 DISFUNÇÃO MUSCULAR EM PACIENTES COM IC

A locomoção, capacidade de manutenção de postura, capacidade respiratória, termorregulação e metabolismo de macronutrientes são atividades reguladas em parte pelo músculo esquelético (SEVERINSEN; PEDERSEN et al., 2020). Este tipo de músculo é considerado um órgão endócrino com alta capacidade de adaptação frente a diferentes estímulos (plasticidade), incluindo nas doenças crônicas como na IC (HÄKKINEN et al., 2022).

As fibras musculares que compõem o músculo esquelético têm a capacidade de produzir, expressar e liberar diversos fatores (miocinas), como citocinas e outros peptídeos, que exercem efeitos semelhantes aos hormônios, atuando em órgãos distantes. Além disso, proteínas originadas nesse tecido, mas não liberadas diretamente na circulação, atuam por meio de mecanismos autócrinos ou parácrinos (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012).

A contração muscular contribui para a secreção de miocinas como interleucina-6, irisina, miostatina, interleucina-15, fator neurotrófico derivado do cérebro, ácido β -aminoisobutírico, fator inibidor de leucemia. Essas miocinas comprovam que o sistema muscular se comunica com outros órgãos, como cérebro, fígado, osso e tecido adiposo, gerando efeitos benéficos tanto no metabolismo muscular local quanto no metabolismo sistêmico (HUH, 2018).

A perda de massa muscular, altamente prevalente em idosos com insuficiência cardíaca, está associada a níveis elevados de IL-6 e a comprometimentos na capacidade funcional, frequentemente evidenciados pelo desempenho reduzido no Teste de Caminhada de 6 Minutos. Esses efeitos negativos podem estar relacionados à diminuição de hormônios anabólicos, característica comum na sarcopenia, contribuindo para desfechos desfavoráveis nessa população (SANGALI et al., 2023).

O desenvolvimento e progressão das disfunções musculares no indivíduo com IC são características de grande relevância, isto porque se correlacionam com a fadiga e dispneia. Estes sintomas são provenientes de alterações metabólicas, mudanças nos tipos de fibras, diminuição da capilaridade, na densidade e volume muscular, impactando diretamente na respiração, na tolerância ao exercício, favorecendo um agravamento de outras condições clínicas e deterioração da qualidade de vida (SADEK et al., 2022).

Associa-se ainda a internações hospitalar mais duradouras, reinternações mais frequentes e prognósticos mais reservados. Em um estudo transversal que investigou as comorbidades agravantes da IC, 200 pacientes com IC crônica foram submetidos a uma avaliação para identificação de sarcopenia. A prevalência encontrada nesta população foi quase 20% maior do que em adultos saudáveis da mesma idade (FORMAN et al, 2017). Uma revisão de literatura concluiu a existência da ligação entre sarcopenia e IC crônica (TUCKER et al., 2018).

O metabolismo muscular em pacientes com IC é influenciado por vários mecanismos, a exemplo: hiperativação do sistema simpático, inflamação sistêmica e alteração da liberação neuro-hormonal, juntamente com processos oxidativos elevados, aumento da atividade do sistema ubiquitina-proteassoma (degradação de proteínas miofibrilares), maior atividade apoptótica e redução da liberação de fatores de crescimento do músculo esquelético (MARKOUSIS-MAVROGENIS et al., 2019).

Estes mecanismos potencializam o catabolismo do tecido muscular, a redução de miofibras tipo II de contração rápida e as do tipo I de contração lenta, promovem a diminuição da densidade capilar muscular e infiltração de tecido adiposo (CARBONE et al., 2020), sendo assim, um dos resultados a tolerância reduzida ao exercício e atividades de vida diária (VON HAEHLING et al., 2017).

2.4 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR (EENM) E IMPACTO SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS

A terapia de estimulação elétrica baseia-se na aplicação de uma sequência pré-programada de estímulos para nervos, músculos ou articulações, mais precisamente no ponto motor, através de um aparelho elétrico com eletrodos de superfícies posicionados na pele, com o objetivo de promover contração muscular a partir de estímulo nervoso. Existe uma diversidade de correntes, dentre elas a estimulação elétrica nervosa, estimulação elétrica

funcional e Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM), com indicações e aplicações diferentes (MAFFIULETT et al., 2018).

A EENM é uma terapia que emite estímulo elétrico através do motoneurônio, promovendo despolarização axonal, a fim de promover contração involuntária das fibras musculares. Estudos mostram sua eficácia quanto a preservação de massa muscular em pacientes gravemente enfermos e também em pacientes com IC crônica. O tratamento em especial favorece ganhos funcionais sem efeitos adversos importantes ao comparar com o exercício aeróbico convencional (PALAU et al., 2019).

As correntes elétricas aplicadas podem ser classificadas em: corrente contínua (direta), pulsada ou alternada. A primeira, caracteriza-se por um fluxo ininterrupto e unidirecional de elétrons. A segunda, possui fluxo bidirecional contínuo de elétrons, não existindo intervalo entre os pulsos. A terceira, gera fluxo uni ou bidirecional de partículas carregadas que cessam por um período de tempo breve e finito (LOW, 2001).

Alguns parâmetros são ajustados na terapia, entre eles a frequência, que representa o número de pulsos gerados por segundo, sendo expressa em Hertz (Hz). A escolha da frequência depende do objetivo terapêutico, uma vez que há uma relação direta entre seu aumento e o ganho de força muscular. No entanto, frequências mais altas também elevam a demanda metabólica, podendo resultar em maior fadiga muscular. (BICKEL; GREGORY; DEAN, 2011).

Uma metanálise sobre eletroestimulação de baixa frequência na população discutida, evidenciou efeitos promissores quanto ao consumo máximo de oxigênio (VO₂), pico de frequência cardíaca (FC), teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), distância, força muscular e melhora do fluxo sanguíneo muscular em pacientes de alta gravidade, porém o efeito molecular ainda não foi muito bem esclarecido (FORESTIERI et al., 2018).

A largura de pulso (ou duração de pulso) refere-se ao intervalo de tempo de um único pulso elétrico, ou seja, o período em que a corrente (ou voltagem) se afasta da linha isoeletrica (zero) e retorna a ela. A regulação desse parâmetro influencia tanto o número de fibras musculares recrutadas quanto a profundidade de penetração da corrente. Dessa forma, pulsos de maior duração tendem a recrutar um maior número de fibras musculares, contribuindo para o aumento da potência muscular. (DOUCET; LAM; GRIFFIN, 2012).

A duração do ciclo de trabalho, também conhecida como tempo ON/OFF, refere-se à proporção entre o período em que o estímulo elétrico é aplicado (ON) e o período de repouso (OFF) dentro de um ciclo completo de estimulação. Na prática clínica, o ciclo 1:3 é frequentemente utilizado para atender às necessidades e objetivos dos pacientes. Sabe-se que,

quanto maior essa relação, menor será o tempo de contração, o que reduz a capacidade de gerar fadiga (NUSSBAUM, 2017).

Outro parâmetro essencial é a intensidade, que se refere à força ou tamanho com que a corrente elétrica é aplicada. Quanto maior a intensidade, mais forte será o efeito despolarizante nas estruturas adjacentes, resultando em um maior recrutamento muscular e potencial ganho de força. No entanto, sua regulação deve considerar a tolerância do paciente, pois níveis elevados podem causar desconforto, comprometendo a tolerância à terapia (MESIN et al., 2010).

Ao se tratar de pacientes com IC das classes III/IV da NYHA, os quais apresentam grande dificuldade de realizar atividades de vida diária, baixo condicionamento físico, disfunção endotelial e menos motivação, a prática de reabilitação cardíaca baseada em exercícios pode ter baixa adesão. Diante disso, a estimulação muscular elétrica tem sido alternativa potencial em busca de melhorias na capacidade funcional, na função endotelial, com repercussão na qualidade de vida (ENNIS et al., 2018).

Quanto aos impactos moleculares, um estudo de ECR constatou regulação negativa de TNF- α sérico e moléculas de adesão intercelular (sICAM-1 e sVCAM-1) após um protocolo de eletroestimulação de baixa frequência de 6 semanas em pacientes com IC. Porém, os autores justificam que a análise se restringiu apenas a poucas citocinas - IL-6, IL-10 e TNF- α - e marcadores de adesão, o que pode ter prejudicado em resultados mais favoráveis (KARAVIDAS et al., 2006).

O conhecimento sobre as alterações moleculares da EENM sobre a função endotelial e a remodelação muscular não é claro, e é de grande importância para adaptações de treinamento de pacientes com IC. Nessa perspectiva, um ECR investigou o efeito da eletroestimulação de baixa frequência por 10 semanas no perfil de citocinas plasmáticas, biomarcadores redox, atividade de MMP-2-9 e desempenho de exercício em pacientes com IC (DA SILVA et al., 2022).

Os resultados mostraram que a terapia em questão regulou negativamente a atividade da MMP-9, mas estimulou a remodelação muscular através de um aumento ativo da atividade da MMP-2. Não modificou o perfil de citocinas plasmáticas, biomarcadores redox, aptidão cardiorrespiratória ou força muscular, indicando que outras vias moleculares adjacentes estavam envolvidas na responsividade a eletroestimulação (DA SILVA et al., 2022).

Em outro ensaio clínico com o objetivo de avaliar o tempo necessário e efeitos de um protocolo de EENM na arquitetura e força muscular e, secundariamente, avaliar os efeitos na inflamação sistêmica plasmática, resposta catabólica e resultados clínicos, os autores relataram que a EENM desempenha um papel crítico nas citocinas e metaloproteinases. Entretanto, o

protocolo gerou resultados inconclusivos, podendo estar associado ao tamanho da amostra, sugerindo novos ensaios para melhor elucidação (SILVA et al., 2019).

A fim de avaliar como a aplicação da Eletroterapia Neuromuscular Transcutânea afeta a incidência ou gravidade da miopatia em pacientes graves na Unidade de Terapia Intensiva, um ensaio clínico avaliou alguns pontos, como força por meio da *Scale for Muscle Strength score* (MRC) e presença de miopatia através de biópsias dos músculos quadríceps. Um grupo recebeu intervenção com a terapia em questão associada a fisioterapia convencional (Grupo Intervenção - GI) e outro apenas Fisioterapia convencional (Grupo Controle- GC) durante 14 dias. Foram evidenciados melhores resultados com significância estatística quanto a MRC para o grupo GI, assim como para miopatia vista pela análise histológica, porém sem resultados significativos (KOUTSIOUMPA et al., 2018).

Um ECR avaliou o impacto da EENM em pacientes com IC que estavam hospitalizados. Incluiu 80 pacientes randomizados em grupo EENM (GI) e grupo cuidados habituais sem a EENM (GC). Verificou-se aumento significativo na capacidade de exercícios, avaliada pelo TC6min, força muscular de quadríceps e redução nos níveis de BNP e PCR no GI, sugerindo benefício da terapia na recuperação durante hospitalização (CRISAFULLI et al., 2021).

Outro ECR teve como objetivo determinar se a adição de mioestimulação elétrica de baixa frequência ao treinamento físico poderia melhorar a capacidade de exercício e/ou força muscular em pacientes com IC. 91 pacientes foram incluídos e randomizados em dois grupos: treinamento físico (TF) (GC) e TF e mioestimulação elétrica (GI), os quais passaram por testes de exercício cardiopulmonar e de caminhada de seis minutos, avaliação da função muscular e da qualidade de vida, e medições biológicas do sódio, potássio, creatinina, hemoglobina, BNP e enzimas como creatina quinase, lactodesidrogenase, aldolase e mioglobina. Houve uma melhora significativa na capacidade de exercício e na qualidade de vida em ambos os grupos, a creatina quinase aumentou de forma significativa apenas no GC. Demais marcadores não tiveram alterações significantes (ILIOU et al., 2017).

Apesar de numerosos estudos envolvendo a temática, existe uma gama de resultados disponíveis que reiteram ou que não encontram diferença significativa quanto aos reais efeitos da EENM sobre biomarcadores em pacientes com IC, além das melhores estratégias de aplicação e desenvolvimento de protocolos. Nesta perspectiva, reunir estudos para tornar evidente e clara essa compreensão torna-se necessário.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Revisar sistematicamente o efeito da EENM nos níveis de marcadores inflamatórios e cardíacos em pacientes com IC.

4. MATERIAIS E MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de ECRs, de acordo com critérios de recomendações *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA). O protocolo de revisão foi submetido a base de registros de revisão sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e tem como número de registro CRD42024623364.

4.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA

Questão norteadora: “Qual o efeito da EENM sobre biomarcadores em pacientes com insuficiência cardíaca?”. A pergunta foi formulada de acordo o acrônimo PICOS, e definido como *Population* (P): pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca; *Intervention* (I): Estimulação elétrica neuromuscular (EENM); *Comparison* (C): grupo SHAM, placebo ou qualquer outro recurso; *Outcome* (O): biomarcadores; *Study* (S): Ensaio Clínico Randomizado (ECR).

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada em novembro de 2024, nas bases de dados Pubmed, Scopus, PEDro, CENTRAL, EMBASE, Web of Science, e, em complemento, no ClinicalTrials.gov, ProQuest, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), no Google Scholar (100 primeiros artigos que apareceram durante a pesquisa) e através de buscas manuais das referências dos artigos incluídos. Utilizou-se filtros específicos para cada base, descritos no APÊNDICE A. A pesquisa foi limitada a estudos concluídos e com resultados completos, em todos os idiomas e sem limite de tempo de publicação.

As palavras-chave foram selecionadas a partir do *Medical Subject Headings* (Mesh), sendo elas: “*heart failure*”; “*neuromuscular electrostimulation*”; “*biological markers*”; “*Inflammatory markers*”; *NT-proBNP*; “*randomized clinical trials*”. Para cada base selecionada, as palavras foram combinadas com os operadores booleanos “AND” e “OR” para a busca de publicações. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados e estão descritas no APÊNDICE A.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade foram: a) *Population*: participantes adultos (≥ 18 anos) com insuficiência cardíaca; de qualquer raça ou origem étnica; em ambiente ambulatorial, atendimento clínico privado ou domiciliar; b) *Intervention*: EENM exclusivamente ou em conjunto com a intervenção de rotina; c) *Comparison*: sem EENM, grupo placebo ou SHAM, ou outra terapia; d) *Outcome*: dosagem dos níveis de biomarcadores, incluindo marcadores inflamatórios e cardíacos; e) *Study*: Ensaio Clínico Randomizado.

Os critérios de exclusão foram: a) *Population*: estudos com modelos animais, pacientes em regime de internação hospitalar; com população sobreposta; b) *Intervention*: Terapia com ênfase em efeitos de analgesia; c) *Comparison*: estudos que utilizaram a EENM como terapia; d) *Outcome*: estudos que desconsideraram a dosagem de biomarcadores e detiveram-se apenas em considerar medidas funcionais e de força muscular; e) *Study*: estudos observacionais, revisões sistemáticas, cartas ao editor, capítulos de livro resumos de congresso, estudo piloto, relato de casos, além de estudos em andamento e sem resultados concluídos.

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores (M.A.F.T e C.R.G.M) utilizando as mesmas estratégias de buscas realizaram a pesquisa nas bases de dados selecionadas, identificaram os estudos com potencial de inclusão com base na leitura de títulos e resumos, e, posteriormente realizaram a leitura na íntegra dos estudos considerando os critérios de elegibilidade e exclusão. Discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (E.R.S.).

Os mesmos revisores extraíram as informações necessárias dos estudos incluídos e verificaram quanto à precisão. Os dados extraídos foram organizados em uma planilha padronizada de extração de dados, que continha as seguintes informações: autor, país/ano, dados demográficos, características dos participantes do estudo, classificação da IC (gravidade), intervenção utilizada, características da corrente, local de aplicação, duração e frequência da intervenção, grupo controle ou SHAM, grupo muscular testado, frequência de avaliação e reavaliação, desfechos e resultados. Não foi preciso entrar em contato com os autores dos estudos inclusos para mais informações sobre seus resultados.

Nas etapas de leitura de títulos e resumos, assim como na de leitura na íntegra foi observado a concordância entre os examinadores quanto aos trabalhos classificados utilizando

o teste estatístico Kappa, e o resultado bom (0,40 – 0,75) ou excelente ($> 0,75$) foi considerado critério decisivo para seguimento das etapas na construção do trabalho. Na presença de resultado de baixa concordância ($< 0,40$), os revisores deveriam voltar a etapa anterior para melhor compreensão do objetivo do trabalho, temática trabalhada e critérios de elegibilidade e exclusão (LANDIS; KOCH, 1977).

4.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Os riscos de viés dos artigos elegíveis foram avaliados por dois pesquisadores (M.A.F.T e A.O.S) através da *Cochrane Risk of Bias Tool* para ECR e interpretados no *Software Review Manager* (RevMan 5.4.1®, 2020). Foram avaliados os domínios: geração da sequência e ocultação da alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e pesquisadores (viés de desempenho), avaliação dos resultados (viés de detecção), dados de resultados incompletos (viés de evasão), relatório seletivo de resultados (viés de relato) e outras possíveis fontes de viés. O risco de viés foi classificado como baixo, incerto ou alto de acordo com os critérios estabelecidos.

4.7 AVALIAÇÃO DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência e seu grau de recomendação foram avaliados utilizando a classificação GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) e classificados em qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa de acordo com os critérios estabelecidos pela análise.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os efeitos do tratamento foram relatados em diferença média (DM) para variáveis contínuas (biomarcador) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Para isso, as médias e desvios-padrão (DP) foram coletados dos artigos para cada grupo de estudo. Na presença de dados não demonstrados como médias e DP nos trabalhos envolvidos, métodos indiretos de extração de estimativas foram usados (HOZO; DJULBEGOVIC; HOZO, 2005). O método de DerSimonian e Laird foi utilizado para produzir um modelo de efeitos aleatórios, assumindo heterogeneidade nos estudos. A heterogeneidade foi quantificada pelo índice I^2 , usando a seguinte interpretação: 0%, sem heterogeneidade entre estudos; $< 50\%$, baixa heterogeneidade;

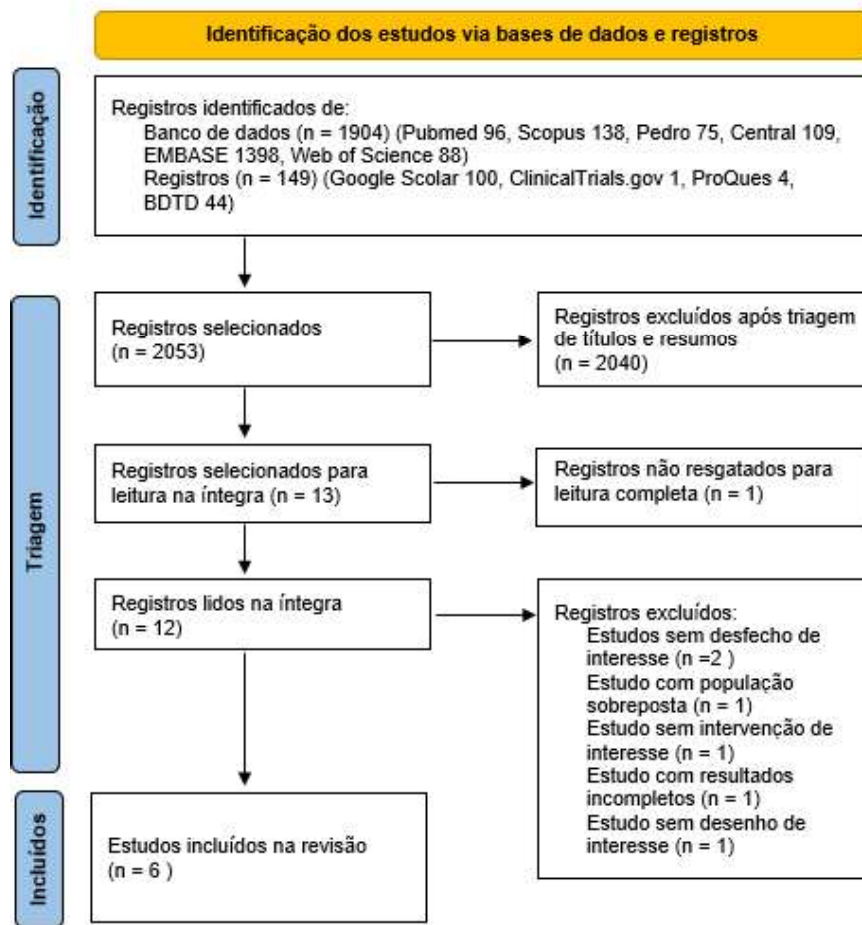
50–75%, heterogeneidade moderada; > 75%, alta heterogeneidade (HIGGINS; THOMPSON, 2002). Para conhecer a magnitude do tamanho do efeito da intervenção, usou-se o método de Cohen. Um gráfico de floresta foi utilizado para apresentar os tamanhos de efeito com intervalos de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises foram conduzidas usando o *Software Review Manager* (RevMan 5.4.1®, 2020).

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DA BUSCA

As buscas, com estratégias adaptadas para as diferentes bases de dados, elencaram 2053 artigos com possibilidade de inclusão. Após a leitura de títulos e resumos, 13 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, e os demais excluídos. Um artigo não foi resgatado para leitura completa, mesmo após contato com os autores via email e *researchgate*, além de tentativa via Sistema de Comutação Bibliográfica (COMUT) para sua disponibilização. Após leitura na íntegra, 06 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram inclusos. O Coeficiente Kappa foi calculado em cada etapa para avaliar a concordância interexaminador, obtendo para ambas um resultado excelente (0,80 e 0,81 respectivamente). A Figura 1 ilustra o processo de seleção.

Figura 1: Fluxograma PRISMA de estudos selecionados e incluídos.



Fonte: Fluxograma PRISMA elaborado pela autora. Lagarto/SE, 2024.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os artigos inclusos na revisão estendem-se entre os anos de 2004 a 2022. Em relação ao país de desenvolvimento do estudo, 3 foram na Grécia (MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; KARAVIDAS et al., 2013), 1 no Brasil (SILVA et al., 2022), 1 na Espanha (PALAU et al., 2019) e 1 no Reino Unido (LEMAITRE et al., 2004). Características dos artigos quanto ao objetivo, local de intervenção, média de idade e sexo da amostra por grupo, desfechos de interesse, resultados/ conclusões, limitações e percepções estão descritas na Tabela 1.

Ao total, foram avaliados 202 participantes com diagnóstico de IC, em sua maioria homens (70%), com faixa etária de 18 a 82 anos, distribuídos entre Grupo Controle (GC) (94

pacientes) e Grupo Intervenção (GI) (108 pacientes). O estudo de Le Maitre et al. (2004) não evidencia a divisão por sexo em cada grupo. Desse modo, a análise da amostra dos demais estudos foi composta por 60% homens no GC e 65% no GI.

A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo reduzida (FEVER) foi mais comum entre os participantes (67%), tendo os 33% restante designados como Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo preservada (FEVEp). Quanto a classificação funcional da New York Heart Association – NYHA, não foi observada em nenhum estudo a presença de NYHA I, sendo, portanto, todos eles sintomáticos. Também não foi possível identificar a classificação mais frequente, já que esse dado não foi estratificado nos estudos incluídos.

O local de desenvolvimento dos protocolos ocorreu no domicílio, após treinamento prévio de aplicação e manejo das terapias utilizadas (SILVA et al., 2022; PALAU et al., 2019; LEMAITRE et al., 2004), ou em ambiente ambulatorial de reabilitação, sob supervisão de um profissional capacitado (MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; KARAVIDAS et al., 2013).

Tabela 1: Principais características dos estudos inclusos na Revisão Sistemática.

Autores, ano e país	Objetivo	Grupos/ Local da intervenção/ Classificação da IC	Amostra e características	Desfechos de interesse	Resultados e conclusões	Limitações/ Percepções
Silva et al., 2022, Brasil	Investigar os efeitos de 10 semanas de EENM domiciliar no perfil plasmático de citocinas, biomarcadores redox, atividade de MMPs e desempenho de exercício em pacientes com IC.	GI: EENM GC: EENM (sem contração muscular) Intervenção domiciliar ICFEr NYHA II, III e IV	n: 24; 18 a 60 anos GI: 13 (9 ♂ e 4 ♀); 53.7 ± 9.8 anos GC: 11 (8 ♂ e 3 ♀); 51.2 ± 8.5 anos	IL2, IL4, IL6, IL10, INF- γ , TNF, iNOS, MMP-2 e MMP-9	↑ da atividade MMP2 e ↓ da MMP9. Sem alteração das citocinas e os biomarcadores redox. O protocolo EENM é uma intervenção promissora para modular a atividade das MMPs em pacientes com ICFEr.	As descobertas fornecem <i>insights</i> sobre adaptações de treinamento para pacientes com IC e biomarcadores não invasivos para melhorar a compreensão da progressão da doença a partir de uma perspectiva crônica.
Palau et al., 2019, Espanha	Avaliar o efeito do TMI, EENM e sua combinação na capacidade funcional dos pacientes com ICFEp moderada a grave.	GI: EENM G1: EENM G2: TMI + EENM GC: G3: TMI G4: CH Intervenção domiciliar ICFEp NYHA II, III e IV	n: 59; 74 ± 9 anos GI: G1: 15 (6 ♂ e 9 ♀); 72 ± 9 anos G2: 16 (8 ♂ e 8 ♀); 73 ± 10 anos GC: G3: 15 (7 ♂ e 8 ♀); 75 ± 10 anos G4: 13 (4 ♂ e 9 ♀); 75 ± 10 anos	NT-ProBNP e Ca125	Não houve diferenças significativas para o NT-ProBNP e Ca125.	Realizado em único centro de estudo, baixo poder estatístico, os resultados não podem ser estendidos para pacientes com a IC mais leve, ausência de avaliação >24 semanas.
Magkoutis et al., 2018, Grécia	Avaliar o impacto da EENM sobre os marcadores de angiogênese, na capacidade funcional, parâmetros ecocardiográficos e biomarcadores em pacientes com IC.	GI: EENM GC: EENM (sem contração muscular) Ambulatório ICFEr NYHA II e III	n: 27; 55 a 82 anos GI: 15 (15 ♂) GC: 12 (12 ♂)	VEGF-A; CD34+; EPCs; BNP	BNP diminuiu significativamente; VEGF-A aumentou significativamente; CD34+ e EPCs tenderam a aumento.	Uso da EENM como modalidade de exercício preferencial em pacientes com limitações permanentes significativas ao exercício físico ou como modalidade de transição até que o exercício físico seja possível.
Karavidas et al., 2006, Grécia	Investigar se a EENM nos músculos do membro inferior	GI: EENM GC: EENM (sem contração muscular)	n: 24	TNF- α , IL-6, IL-10, sICAM-1 e sVCAM-1.	TNF- α e relação IL-10/TNF- α foram significativamente modificados a favor da ação	Necessidade de ECs em grande escala são necessários para

	pode melhorar a disfunção endotelial e reduzir ativação imunológica relacionada ao endotélio periférico em pacientes com IC moderada a grave.	Departamento de Fisioterapia ICFEr NYHA II e III	GI: 16 (14 ♂ e 2 ♀); 57.4 ± 15.3 anos. GC: 8 (7 ♂ e 1 ♀); 63.8 ± 8.1 anos	GI: 16 (14 ♂ e 2 ♀); 57.4 ± 15.3 anos. GC: 8 (7 ♂ e 1 ♀); 63.8 ± 8.1 anos	anti-inflamatória. Houve ↓ significativas na sICAM-1 e sVCAM-1; A FES melhora a função endotelial e a capacidade de realizar exercício de pacientes com ICC.	determinar os efeitos da EENM no prognóstico e identificar os subgrupos que mais se beneficiariam.
LeMaitre et al., 2004, Reino Unido	Explorar a relação entre as citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α , os dois receptores solúveis para TNF- α (sTNFr1 e sTNFr2), o PCR e o desempenho no exercício, após um programa domiciliar de treinamento físico com bicicleta ou com EENM nas pernas.	GI: EENM GC: BE (1 hora) Domicílio ICFEr NYHA II e III	n: 38; 62 ± 10.3 anos GI (n=18) GC (n=20)	TNF- α , sTNFr1, sTNFr2, e IL-6 e PCR	Os níveis de sTNFr2 diminuíram significativamente no grupo de treinamento de bicicleta; tendências em direção a concentrações mais baixas de TNF- α e sTNFr1 foram vistos no grupo de bicicleta. IL-6 e PCR não tiveram alterações importantes em ambos os grupos.	Trabalhos adicionais esclarecendo os mecanismos por qual o estado pró-inflamatório é atenuado após diferentes modos de treinamento físico são necessários. Os regimes de treinamento podem ter efeitos periféricos diferentes, o que pode resultar em resultados funcionais diferentes.
Karavidas et al., 2013, Grécia	Avaliar os efeitos da EENM na clínica e estado emocional, função endotelial e diastólica do VE em pacientes com ICFEp.	GI: EENM GC: EENM (sem contração muscular) Departamento de Fisioterapia ICFEp NYHA II e III	n=30 (18 mulheres e 12 homens) GI (n=15, sendo 6 ♂ e 9 ♀); 69.4 ± 8.6 anos GC (n=15, sendo 6 ♂ e 9 ♀); 68.5 ± 7.9 anos	BNP	Alteração não significativa. FES dos membros inferiores melhorou a função endotelial juntamente com o estado clínico e emocional em pacientes com ICFEp.	Amostra pequena; As descobertas do estudo justificam necessidade de avaliação mais aprofundada em maiores populações, bem como períodos de exercício mais longos.

Fonte: Elaborada pela autora. Abreviações: BE: Bicicleta Ergométrica; BNP: Peptídeo Natriurético; CH: Cuidados Habituais; ECs: Ensaios Clínicos Randomizados; EENM: Eletroestimulação Neuromuscular; EPCs: Células Progenitoras Endoteliais; GI: Grupo 1; G2: Grupo 2; GC: Grupo Controle; GI: Grupo Intervenção; IC: Insuficiência Cardíaca; ICFEp: Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Preservada; ICFEr: Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Reduzida; IFN- γ : Interferon Gama; IL-10: Interleucina-10; IL-2: Interleucina-2; IL-4: Interleucina-4; IL-6: Interleucina-6; iNOS: Óxido Nítrico-Sintase Induzida; MMP-9: Metaloproteinase da Matriz-9; MMPs: Metaloproteinases da Matriz-2; Metaloproteinase da Matriz-2; NT-proBNP: N-Terminal do pró-Hormônio do Peptídeo Natriurético do Tipo B; NYHA: *New York Heart Association*; PCR: Proteína C-Reativa; QV: Qualidade de Vida; sICAM: Molécula de Adesão Intercelular-1 Solúvel; sTNFr1: Receptor Solúvel do Fator De Necrose Tumoral Tipo 1; sTNFr2: Receptor Solúvel do Fator De Necrose Tumoral Tipo 2; sVCAM-1: Molécula de Adesão Vascular-1 Solúvel; TMI: Treino Muscular Inspiratório; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa; VE: Ventrículo Esquerdo; VEGF-A: Fator de Crescimento Endotelial Vascular A.

5.3 INTERVENÇÃO

Quanto à aplicação da intervenção, os estudos diferenciaram-se em EENM isolada e combinada (Treino Muscular Inspiratório - TMI). Os estudos de Silva et al. (2022); Magkoutis et al., (2018); Karavidas et al. (2006); LeMaitre et al. (2004) e Karavidas et al. (2013) utilizaram a EENM isolada. No estudo de Palau et al. (2019) o GI foi subdividido em dois grupos, um submetido a EENM isolada e outro a EENM combinada ao TMI.

Nos grupos controles, quatro estudos utilizaram a EENM com os mesmos parâmetros que o intervenção, porém com intensidade 0, onde não há contração muscular (grupo SHAM) (SILVA et al., 2022; MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; KARAVIDAS et al., 2013); um o TMI isolado (PALAU et al., 2019); um realizou Cuidados Habituais (CH) (PALAU et al., 2019) e um a Bicicleta Ergométrica (BE) por 1 hora (LEMAITRE et al., 2004) (Tabela 1).

Quanto as características dos protocolos dos GIs, todos utilizaram a EENM de baixa frequência, sendo cinco com frequência de 25 Hz (SILVA et al., 2022; MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004; KARAVIDAS et al., 2013) e outro que variou de 10 a 50 Hz (PALAU et al., 2019). A corrente pulsada bifásica foi utilizada em dois (SILVA et al., 2022; PALAU et al., 2019) e a corrente contínua em quatro (MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004; KARAVIDAS et al., 2013).

A largura de pulso utilizada foi apresentada apenas em um dos seis estudos, com valor de 400 μ s (SILVA et al., 2022). A relação On/OFF variou entre 5s/5s (PALAU et al., 2019; MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004; KARAVIDAS et al., 2013) e 10s/20s (SILVA et al., 2022). Em todos os protocolos a intensidade foi ajustada a um nível que gerasse contração muscular visível, mas sem desconforto para os pacientes testados. Os grupos musculares utilizados foram o quadríceps e músculos da panturrilha.

As sessões para cumprimento dos protocolos variaram entre os estudos quanto ao número de semanas, dias da semana e tempo por dia. Quatro estudos aplicaram as intervenções por 6 semanas, 5 dias/semana e 30 min/dia (MAGKOUTIS et al., 2018; KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004; KARAVIDAS et al., 2013); um aplicou por 10 semanas, 5 dias/semana, 1 hora/dia (SILVA et al., 2022) e um por 12 semanas, 2 vezes/dia, 45 minutos/dia (PALAU et al., 2019).

Com o intuito de obter dados para comparações de resultados antes e após as intervenções, as avaliações dos participantes de cada grupo ocorreram no primeiro contato, antes da aplicação do protocolo, e ao final dele, quando cumpridas as semanas supracitadas.

Em adição, o estudo de Palau et al. (2019) executou nova avaliação a médio prazo, ao decorrido 24 semanas da primeira avaliação (Tabela 2).

Tabela 2: Protocolos de EENM dos estudos incluídos.

Autores, ano e país	Característica da corrente	Frequência	Largura de pulso	On-Off	Intensidade	Sessões	Musculatura	Frequência de avaliações
Silva et al., 2022, Brasil	Corrente pulsada bifásica	25 Hz	400 µs	10s – 20s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	10 semanas, 5 dias/semana, 1 hora/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo
Palau et al., 2019, Espanha	Corrente pulsada bifásica	10 a 50 Hz	-	5s – 5s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	12 semanas, 2 vezes/dia, 45 minutos/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo e após 24 semanas
Magkoutis et al., 2018, Grécia	Corrente contínua	25 Hz	-	5s – 5s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	6 semanas, 5 dias/semana, 30 minutos/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo
Karavidas et al., 2006, Grécia	Corrente contínua	25 Hz	-	5s – 5s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	6 semanas, 5 dias/semana, 30 minutos/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo
LeMaitre et al., 2004, Reino Unido	Corrente contínua	25 Hz	-	5s – 5s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	6 semanas, 5 dias/semana, 30 minutos/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo
Karavidas et al., 2013, Grécia	Corrente contínua	25 Hz	-	5s – 5s	Suficiente para gerar contração visível sem desconforto	6 semanas, 5 dias/semana, 30 minutos/dia	Quadríceps e gastrocnêmios	Início e ao término do protocolo

Fonte: elaborada pela autora. Abreviações: Hz: *hertz*; ms: *milissegundos*; s: *segundos*.

5.4 DESFECHOS

Os estudos selecionados apresentaram o impacto da EENM em marcadores inflamatórios e cardíacos. Destes, as citocinas (interleucinas e TNF- α) e o Peptídeo Natriurético tipo B (BNP) foram os mais analisados. As citocinas em três estudos (SILVA et al., 2022; KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004) e o BNP em dois (MAGKOUTIS et al., 2018 e KARAVIDAS et al., 2013). O Fator de Necrose Tumoral (TNF) foi analisado em dois (SILVA et al., 2022; KARAVIDAS et al., 2006), e os demais, em um único estudo, conforme apresentado na Tabela 1.

Os marcadores inflamatórios foram examinados nos estudos de Silva et al. (2022); Karavidas et al. (2006); LeMaitre et al. (2004). Os autores Silva et al. (2022) investigaram os efeitos de 10 semanas de EENM domiciliar no perfil plasmático de citocinas, biomarcadores redox, atividade de MMPs e desempenho de exercício em pacientes com ICFeR. Foram evidenciadas mudanças significativas apenas na atividade do Pro-MMP-9, active-MMP9 e active-MMP2 no GI. Em contrapartida, a forma pro-MMP2 não gerou mudanças significativas entre grupos, assim como para as interleucinas e iNOS.

Karavidas et al. (2006) analisaram se a EENM nos músculos dos membros inferiores pode melhorar a disfunção endotelial e reduzir ativação imunológica relacionada ao endotélio periférico em pacientes com IC moderada a grave. Para isso, quantificaram TNF- α , IL-6, IL-10, sICAM-1 e sVCAM-1 antes e após intervenção. Os marcadores com alterações significativas intragrupos foram TNF- α ; sICAM-1 e sVCAM-1. Quando comparado intergrupo, apenas o marcador IL-6 evidenciou alteração considerável.

LeMaitre et al. (2004) aplicaram um programa domiciliar de treinamento físico com bicicleta (GC) ou com EENM (GI) nas pernas de pacientes com ICFeR com a finalidade explorar as mudanças nos marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , receptores solúveis para TNF- α (sTNFr1 e sTNFr2), PCR) e o desempenho no exercício. O receptor sTNFr2 diminuiu significativamente no GC quando comparado ao GI. Da mesma forma, observou-se tendências para concentrações menores para TNF- α e sTNFr1 no GC, ainda que não significantes. A IL-6 e PCR não tiveram alterações importantes em ambos os grupos.

Os marcadores cardíacos foram analisados nos estudos de Palau et al. (2019); Magkoutis et al. (2018) e Karavidas et al. (2013). Palau et al. (2019) submeteram pacientes com ICFeR à EENM isolada ou EENM combinada ao TMI. Os marcadores NT-proBNP e Ca125 avaliados no estudo não obtiveram mudanças significativas em ambas as intervenções nos dois momentos de avaliação, 12 e 24 semanas.

O impacto da EENM sobre os marcadores cardíacos e de angiogênese relevantes no contexto cardíaco em pacientes com IC foram avaliados no estudo de Magkoutis et al. (2018). Observou-se diminuição significativa do BNP no GI comparado ao GC. Em contrapartida, o VEGF-A aumentou significativamente no GI em relação ao GC. As EPCs e CD34+ tiveram tendência a aumento no GI, mas sem significância estatística.

O BNP também foi avaliado no estudo de Karavidas et al. (2013) a fim de analisar os efeitos da EENM na clínica e estado emocional, função endotelial e diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com IC FEp. Não foi verificada alteração significativa nos níveis plasmáticos do marcador entre grupos com reduções de 355 pg/ml para o GI e 347 pg/ml para o GC.

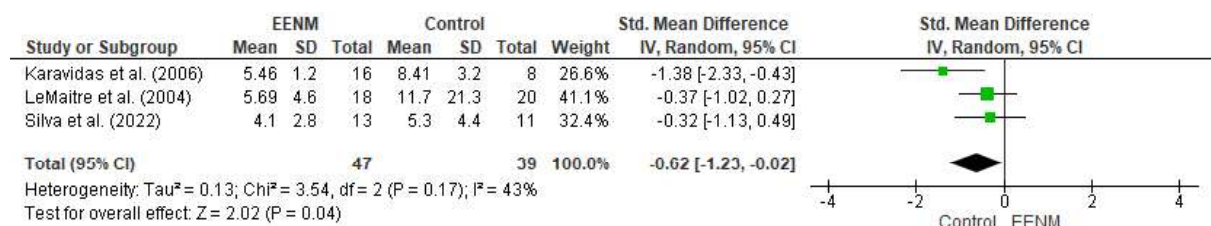
5.5 RESULTADOS DAS METANÁLISES

Dos 6 estudos incluídos na RS, 5 foram elegíveis para as metanálises, sendo 1 estudo (PALAU et al., 2019) não analisado pois apresentava biomarcadores (*NT-ProBNP* e *Cal25*) não citados nos demais estudos, sendo necessário no mínimo 2 estudos para comparação. Foram geradas 4 metanálises distintas, envolvendo os biomarcadores IL-6, IL-10, TNF- α e BNP, evidenciadas nas figuras 2-5.

5.5.1 IL-6

A IL-6 esteve presente nos estudos de Karavidas et al. (2006), LeMaitre et al. (2004) e Silva et al. (2022), com 47 pacientes no grupo EENM e 39 no controle. Foi verificado aumento do nível deste biomarcador no grupo controle de forma significativa [SMD -0.62 (-1.23, -0.02); I^2 43%; $p=0.04$] (Figura 2).

Figura 2: Forest Plot sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-6.

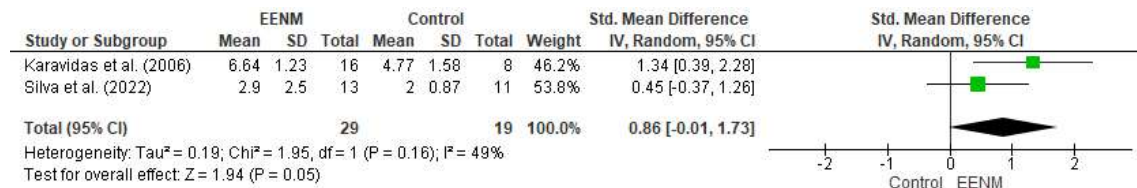


Abreviações: EENM: Eletroestimulação Neuromuscular; IV: Inverse Variance; CI: Confidence Interval; SD: Standard Deviation; Std: Standart.

5.5.2 IL-10

A IL-10 foi analisada nos estudos de Karavidas et al. (2006) e Silva et al. (2022), com 29 pacientes no grupo EENM e 19 no controle. Não foi observado mudança significativa nos níveis da IL-10 entre os grupos [SMD 0.86 (-0.01, 1.73) I^2 49%; $p=0.05$] (Figura 3).

Figura 3: Forest Plot sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-10.

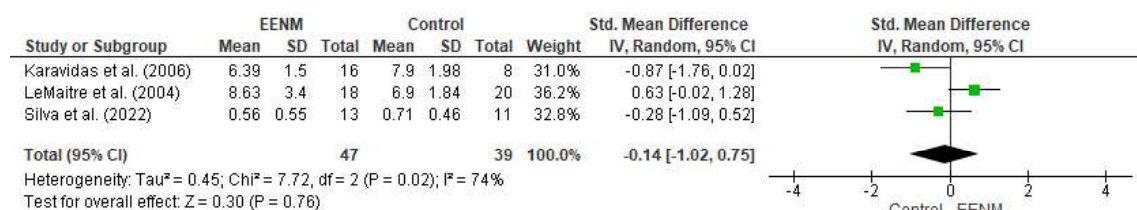


Abreviações: EENM: Eletroestimulação Neuromuscular; IV: Inverse Variance; CI: Confidence Interval; SD: Standard Deviation; Std: Standart.

5.5.3 TNF- α

Não foram observadas diferenças significativas [SMD -0.14 (-1.02, 0.75); I^2 74%; $p=0.76$] nos níveis do biomarcador TNF- α entre ambos os grupos ao analisar os resultados dos estudos envolvidos (KARAVIDAS et al., 2006; LEMAITRE et al., 2004 e SILVA et al., 2022) e nem numa análise individual (Figura 4).

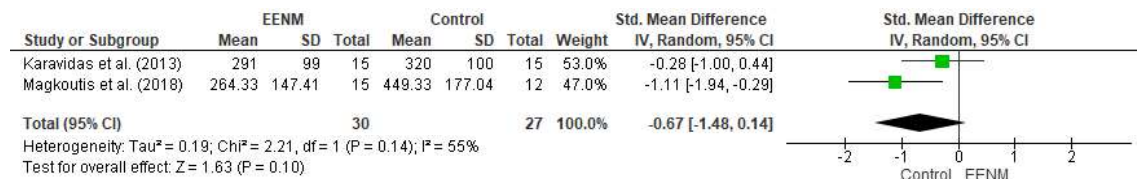
Figura 4: Forest Plot sobre o impacto da EENM vs grupo controle no TNF- α .



Abreviações: EENM: Eletroestimulação Neuromuscular; IV: Inverse Variance; CI: Confidence Interval; SD: Standard Deviation; Std: Standart.

5.5.4 BNP

A metanálise que envolve o BNP não evidenciou mudanças [SMD -0.67 (-1.48, 0.14); I^2 55%; $p=0.10$] nos níveis de BNP de um grupo sobre o outro ao reunir os resultados dos estudos de Karavidas et al. (2013) e Magkoutis (2018) (Figura 5).

Figura 5: Forest Plot sobre o impacto da EENM vs grupo controle no BNP.

Abreviações: EENM: Eletroestimulação Neuromuscular; IV: Inverse Variance; CI: Confidence Interval; SD: Standard Deviation; Std: Standart.

5.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Os artigos incluídos nesta RS foram analisados a partir das diretrizes do Cochrane para ECR por dois avaliadores (M.A.F.T e A.O.S), e, em caso de discordância de opiniões, por um terceiro avaliador (E.R.S) que fez o desempate. O objetivo foi mensurar a qualidade e a confiabilidade dos estudos utilizados, identificando possíveis vieses e a qualidade das evidências. Nas Figuras 6 e 7, cada estudo foi avaliado seguindo os critérios estabelecidos em “baixo risco de viés” (verde), “risco de viés incerto” (amarelo) e em “alto risco de viés(vermelho)”, sendo que a figura 6 deixa evidente a classificação de cada domínio e a 7, a proporção de cada risco nos estudos envolvidos.

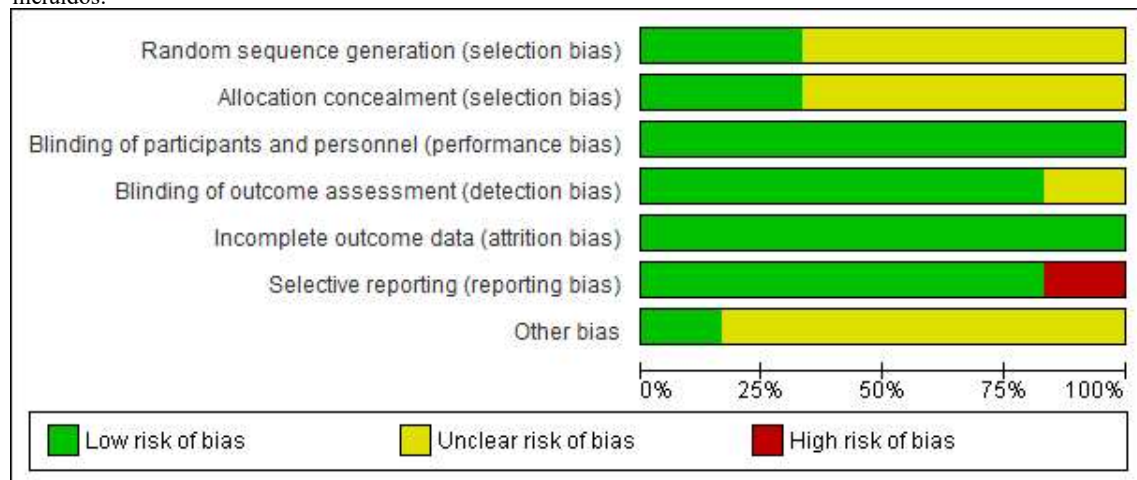
Em sua maior parte, os domínios de todos os estudos foram classificados como “baixo risco de viés”. O único domínio em que obteve baixo risco em todos os estudos foi o de cegamento de participantes e profissionais (viés de performance). A classificação “alto risco de viés” foi encontrada apenas no domínio relato de desfecho seletivo (viés de relato) no estudo de Silva et al. (2022), representando risco menor que 25% de viés no estudo.

O “risco incerto de viés” esteve presente nos domínios geração de sequência aleatória e ocultação de alocação (viés de seleção), nos estudos de Karavidas et al. (2006), Karavidas et al. (2013), LeMaitre et al. (2004) e Magkoutis et al. (2018), no de cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) no estudo de Karavidas el at. (2013) e no domínio outras fontes de viés (outros vieses) de todos estudos com exceção de Silva et al (2022).

Figura 6: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Karavidas et al. (2006)	?	?	+	+	+	+	?
Karavidas et al. (2013)	?	?	+	?	+	+	?
LeMaitre et al. (2004)	?	?	+	+	+	+	?
Magkoutis et al. (2018)	?	?	+	+	+	+	?
Palau et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	?
Silva et al. (2022)	+	+	+	+	+	-	+

Figura 7: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentadas como porcentagens dos estudos incluídos.



5.7 ANÁLISE DO SISTEMA GRADE

O poder de evidência analisado pelo sistema *GRADE*, constatou evidência muito baixa para a intervenção de EENM sobre os biomarcadores analisados em pacientes com IC, com IL-10 [SMD 0,87 (0,04, 1,71), $p=0,05$]; IL-6 [SMD -0,62 (-1,23, -0,01), $p=0,04$]; TNF- α [SMD -0,14 (-1,02, 0,75), $p=0,76$] e BNP [SMD -0,67 (-1,48, 0,14), $p=0,10$] (Figura 8). Este resultado pode ser reflexo do baixo quantitativo de estudos elencados para a RS após análise dos critérios de inclusão, principalmente quando com outras limitações associadas, amostras pequenas e protocolos variados, dificultando uma avaliação aprimorada da consistência, precisão e aplicabilidade dos resultados, resultando em redução na confiança da evidência.

Figura 8: Análise do poder de evidência pelo sistema *GRADE*.

Certainty assessment											
Nr. dos estudos	Delimitamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nr. de pacientes		Efeito		Importância
							EEMM	CONTROLE	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Interferência-10 (seguinte: variação 6 semanas para 10 semanas; avaliado com: Coleta sanguínea)											
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave ^d	nenhum	29	19	-	SMD 0.87 SD mais alto (0.04 mais alto para 1.71 mais alto)	CRÍTICO
Interferência-6 (seguinte: variação 6 semanas para 10 semanas; avaliado com: Coleta sanguínea)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	grave ^f	grave ^g	muito grave ^h	nenhum	47	39	-	SMD 0.62 SD menos (1.23 menos para 0.01 menos)	CRÍTICO
Fator de Necrose Tumoral Alfa (seguinte: variação 6 semanas para 10 semanas; avaliado com: Coleta sanguínea)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ⁱ	muito grave ^j	grave ^k	muito grave ^l	nenhum	47	39	-	SMD 0.14 SD menos (1.02 menos para 0.75 mais)	CRÍTICO
Peptídeo Natriurético tipo B (seguinte: média 6 semanas; avaliado com: Coleta sanguínea)											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave ^m	não grave	muito grave ⁿ	nenhum	30	27	-	SMD 0.67 SD menos (1.48 menos para 0.14 mais)	CRÍTICO

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. O estudo com alto risco de viés foi o de Silva (2022) com um peso de 54%. Se está maior que 50% devo rebaixar 2 níveis. Muito grave.
b. Variação da estimativa de efeito (estimativas pontuais)? Não variam muito. Os intervalos de confiança se sobrepõem? Sim. Qual o valor do I²? 44%. Moderada. > 50% que é alta. E explicada? Faz análise de sensibilidade? Heterogeneidade estatística significativa (p<0.05): p: 0.17. Rebaixa 1. Grave.
c. Sessões: protocolo de Silva (2022) com mais semanas. Rebaixa 1.
d. O tamanho da amostra foi atingido? < 400: não A estimativa favorece a intervenção e o IC95 não cruza a linha do centro: Não rebaixa. A estimativa favorece a intervenção, mas o IC95 não cruza a linha do centro: Rebaixa 1. A estimativa favorece o controle e o IC95 cruza a linha do centro: Rebaixa 2.
e. O estudo com alto risco de viés foi o de Silva (2022) com um peso de 32.8%. Se está entre 25%-50% devo rebaixar 1 nível. Grave.
f. Variação da estimativa de efeito (estimativas pontuais)? Não variam muito. Os intervalos de confiança se sobrepõem? Sim. Qual o valor do I²? 44%. Moderada. > 50% que seria a alta. (E explicada? Faz análise de sensibilidade?). Heterogeneidade estatística significativa (p<0.05): p: 0.17. Rebaixa 1. Grave.
g. Sessões: protocolo de Silva (2022) com mais semanas. Rebaixa 1.
h. O tamanho da amostra foi atingido? < 400: não A estimativa favorece a intervenção e o IC95 não cruza a linha do centro: Não rebaixa. A estimativa favorece a intervenção, mas o IC95 não cruza a linha do centro: Rebaixa 1. A estimativa favorece o controle e o IC95 cruza a linha do centro: Rebaixa 2.
i. O estudo com alto risco de viés foi o de Silva (2022) com um peso de 32.8%. Se está entre 25%-50% devo rebaixar 1 nível. Grave.
j. Variação da estimativa de efeito (estimativas pontuais)? Variam. Inconsistente. Os intervalos de confiança se sobrepõem? Não. Qual o valor do I²? 74%. Alta, pois é > 50%. E explicada? Faz análise de sensibilidade? Heterogeneidade estatística significativa (p<0.05): p: 0.02. Ok. Mas diante de todos os pontos acima, pontua como Muito Grave.
k. Sessões: protocolo de Silva (2022) com mais semanas. Rebaixa 1.
l. O tamanho da amostra foi atingido? < 400: não A estimativa favorece a intervenção e o IC95 não cruza a linha do centro: Não rebaixa. A estimativa favorece a intervenção, mas o IC95 não cruza a linha do centro: Rebaixa 1. A estimativa favorece o controle e o IC95 cruza a linha do centro: Rebaixa 2.
m. Variação da estimativa de efeito (estimativas pontuais)? Não variam muito. Os intervalos de confiança se sobrepõem? Sim. Qual o valor do I²? 55%. Alta, pois é > 50%. E explicada? Faz análise de sensibilidade? Heterogeneidade estatística significativa (p<0.05): p: 0.14. Por esse e o penúltimo ponto. Rebaixa 2 e pontua como muito grave.
n. O tamanho da amostra foi atingido? < 400: não A estimativa favorece a intervenção e o IC95 não cruza a linha do centro: Não rebaixa. A estimativa favorece a intervenção, mas o IC95 não cruza a linha do centro: Rebaixa 1. A estimativa favorece o controle e o IC95 cruza a linha do centro: Rebaixa 2.

6. DISCUSSÃO

A Revisão Sistemática desenvolvida identificou 6 estudos que quantificaram os níveis de marcadores inflamatórios e cardíaco em pacientes com IC submetidos a EENM. O número pequeno de trabalhos reunidos para sua construção se dá pela dificuldade no desenvolvimento de ECRs em pacientes com doença em fase crônica uma vez que há: dificuldade de recrutamento para terapias não medicamentosas (CATARINO; VAZ; PAIVA, 2022); má adesão ao tratamento, bem como sua continuidade, impactando no tamanho dos grupos de pacientes (PALAU et al., 2019); a variabilidade de protocolos de aplicação e a necessidade de acompanhamento desses pacientes, por um prazo longo o suficiente para avaliar os resultados consistentes e passivos de generalização (VÖGELI et al, 2022).

Outros fatores tidos como limitantes à execução de ECR com esta temática refere-se à heterogeneidade da população, diferentes gravidades da doença associada a variadas comorbidades e sintomatologia incapacitante (ALONSO et al., 2021). Mas, apesar das barreiras, o desenvolvimento desses estudos vem sendo aprimorado ao longo de anos, pois trata-se de um método seguro e eficaz no retardo da perda muscular periférica, em promover melhorias funcionais e é reconhecida como terapêutica com efeitos comprovados (VÖGELI et al, 2022).

Nesta RS, foram elencados estudos dos anos de 2004 a 2022. Este grande espaço de tempo na literatura pode ser justificado em decorrência da IC ser uma preocupação mundial de saúde que acomete milhões de indivíduos ao longo de anos, sobrecarregando sistemas de saúde e prejudicando a qualidade de vida, requerendo o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras para melhor gerenciamento da doença (OLATUNJI et al., 2024).

A perspectiva para ao longo dos anos é que o número de pessoas com IC cresça em virtude do envelhecimento e crescimento populacional, assim como o maior número de pessoas que vivem com a doença, enfatizando sua característica crônica (GROENEWEGEN et al., 2020). Na Europa e na América do Norte, a prevalência média de IC girou em 17 por 1000 pessoas em 13 países, com números ≤ 12 por 1000 pessoas na Grécia e Espanha, à < 30 na Lituânia e na Alemanha (SEFEROVIĆ et al., 2021).

Dos estudos incluídos na RS, 5 foram desenvolvidos em países da Europa, sendo 3 na Grécia. O país detém taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares desfavoráveis quando comparados aos demais países da União Europeia. Além disso, enfrenta risco de agravamento da situação em decorrência da crise financeira e por adoção de hábitos alimentares pouco saudáveis (MICHAS, KARVELAS, TRIKAS, 2019). Frente a essa realidade, cria-se uma

demanda natural por estudos com foco em tratamentos a fim de melhorar a qualidade de vida de sua população.

Ao analisar a população de pacientes com diagnóstico de IC, este estudo evidenciou predominância de homens na faixa etária dos 18 aos 82 anos. Segundo dados extraídos do *Global Health Data Exchange*, plataforma que reúne dados mundiais relacionados a saúde, o sexo feminino apresenta prevalência maior quando comparada ao sexo masculino, mas quanto aos anos perdidos devido às incapacidades decorrentes da doença, essa relação se inverte.

Em adição, 81% dos casos são encontrados após os 60 anos de idade, principalmente em pessoas muito idosas, com risco 20 vezes maior de desenvolver a doença após essa faixa etária (LIPPI, SANCHIS-GOMAR, 2020). No que se refere à hospitalização e risco de morte, homens e maiores que 65 anos possuem maiores taxas, sendo o principal motivo de hospitalização no mundo ocidental (GERBER et al., 2015; SAVARESE et al., 2022).

Nas mulheres, fatores como obesidade e risco cardiometabólico desempenham um papel mais significativo no desenvolvimento da IC com fração de ejeção preservada (FEVEp) em comparação aos homens (SAVJI et al., 2018). Além disso, a redução acentuada dos níveis de estrogênio durante a menopausa promove alterações que aumentam a susceptibilidade ao desenvolvimento da IC, incluindo o acúmulo de gordura visceral, o estado inflamatório crônico, o aumento do estresse oxidativo e a predisposição à resistência à insulina, aspectos que contribuem para a maior prevalência da doença no sexo feminino (MAAS et al., 2021).

Quanto à idade, dados de prevalência e incidência demonstram mudanças ao decorrer dos anos. Em países com maior desenvolvimento, a incidência revela tendência de queda devido ao melhor manejo de doenças cardiovasculares que tem como via final a IC. Já a prevalência, aumenta com o passar da idade pelo envelhecimento populacional e melhores abordagens terapêuticas. Vale ressaltar que essas perspectivas variam de acordo com a localização geográfica (CONRAD et al., 2018).

Em países ocidentais, metade da população idosa apresenta IC com FEVEr, com perspectivas de estabilização ou queda nos próximos anos pelo desenvolvimento de tratamentos aprimorados. Em contrapartida, a forma com a FEVEp da doença tem aumentado em números, podendo se tornar a mais frequente, diante do aumento da expectativa de vida da população (SAVARESE et al., 2022).

Neste estudo, mais da metade da amostra foi composta por pacientes com FEVEr. Tal achado justifica-se pelo predomínio de pacientes do sexo masculino, corroborando com os achados na literatura em relação ao perfil e predomínio neste sexo (MURPHY, IBRAHIM, JANUZZI, 2020). Além disso, mulheres evidenciam frações de ejeções mais elevadas e menor

estresse ventricular, fatores que influenciam na menor suscetibilidade de desenvolvimento da ICFEr (SUGIMOTO et al., 2017).

Sabe-se que o estrogênio tem efeito protetor sobre o sistema cardiovascular, uma vez que auxilia na modulação do estresse oxidativo, fator que interfere na patogênese da aterosclerose, disfunção miocárdica, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica (XIANG et al., 2021). Mas nenhum dos estudos aqui incluídos fizeram análise dos níveis hormonais como variável de pesquisa.

A ICFEr é caracterizada uma variedade de sinais e sintomas (típicos ou inespecíficos), como dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga e edema em membros inferiores, assim como distensão abdominal e bendopneia, tendo o nível de gravidade classificado por meio da classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) mais comumente em II e III), semelhante ao estudo em questão (KITTLESON et al., 2023).

O aumento da gravidade da doença provoca intolerância ao exercício e redução da atividade física, levando-os a incapacidade de realização de suas funções básicas (PIEPOLI, SPOLETINI, ROSANO, 2019). Desta maneira, estratégias como a Reabilitação Cardíaca (RC) são recomendadas para esta população a fim de melhorar o manejo da doença, reduzir hospitalizações e mortalidade, e melhorar a qualidade de vida (LONG et al., 2019).

Programas ambulatoriais, realizados presencialmente ou de forma remota fora dos centros de reabilitação, como os incluídos nesta revisão sistemática, têm se mostrado eficazes ao longo de períodos específicos. No entanto, a adesão ainda está abaixo do esperado, devido a fatores como a distância entre a residência dos pacientes e os centros de reabilitação, além de dificuldades com o manejo tecnológico (THOMAS et al., 2019).

Em meio as variadas estratégias da RC, a EENM é uma prática utilizada no tratamento de pacientes com IC. A vertente mais comum dessa terapia visa a melhoria de aspectos funcionais por induzir contração e prevenção de catabolismo muscular, minimizando o declínio funcional em pacientes com limitações ao exercício (KONDO et al., 2019). Porém, outra vertente discutida gira em torno de sua capacidade de modular o processo inflamatório, principalmente em pacientes com doenças crônicas e estimular a secreção de miocinas circulantes (TRUONG et al., 2017; SANCHIS-GOMAR et al., 2019).

Com o objetivo de fortalecer ainda mais estes aspectos, os estudos desta RS utilizaram a EENM isoladamente como estratégia de intervenção, com exceção de Palau et al. (2019) que associou o TMI em um dos seus GI. Tal decisão pode estar relacionada ao seu desfecho primário que visava comparar o VO₂ de pico basal e pós intervenção, com evidências favoráveis ao TMI

para este marcador, diferentemente da EENM, que não evidencia resultados consistentes até o momento (SANTOS-DE-ARAÚJO et al., 2022).

Para fins de comparação, a maioria dos GCs nos estudos utilizou a intervenção SHAM, uma prática comum em estudos clínicos que simula uma intervenção real sem proporcionar efeitos terapêuticos ativos. Essa abordagem utiliza os mesmos parâmetros da terapia experimental, mas com intensidade ajustada a zero, permitindo avaliar tanto a efetividade real da terapia quanto a influência do efeito placebo nos resultados (SUTHERLAND, 2007).

O parâmetro intensidade variou de acordo com a tolerância de cada paciente ao ponto de não gerar desconforto nos estudos envolvidos, e a largura de pulso foi pouco relatada. Estes talvez não sejam fortes influenciadores nos resultados pois suas contribuições não desempenham papéis significativos na geração de força e fadiga, diferentemente da frequência, tempo de estimulação e tamanho do grupo muscular utilizado, condições semelhantes nos protocolos dos trabalhos inclusos (VROMANS, FAGHRI, 2018).

O impacto das alterações induzidas pela terapia pode estar correlacionado à duração do protocolo de EENM e ao quantitativo de horas de treinamento. O número de semanas de intervenção e o tempo diário de estimulação, com predominância de protocolos mais curtos (6 semanas) e sessões de 30 minutos, é suficiente para resultados positivos. Em contrapartida, outros autores, acreditam que uma estratégia a ser testada é o aumento paulatino da regularidade de estímulo, visando inicialmente o ganho de resistência para, posteriormente, promover o desenvolvimento da força e progressão para exercícios ativos (PARISSIS et al., 2015).

Todos os estudos fizeram uso de frequência caracterizada como baixa. O uso da EENM com baixas frequências proporciona modificações musculares semelhantes ao treinamento aeróbico, como elevação da proporção de fibras musculares do tipo I, lentas, e aumento da capacidade enzimática oxidativa, gerando menos fadiga na população estudada. Já altas frequências (>50 Hz), acarretam em adaptações semelhantes aos exercícios de resistência, aumentando a capacidade glicolítica, e a proporção de fibra tipo II, rápidas (WALL et al., 2012).

Frequências menores interferem mais lentamente na fadiga, melhor indicada em programas de reabilitação em que a força não é o foco principal. Frequências mais altas são úteis principalmente para aumentar a força muscular, como em treinamento de atletas por exemplo (VROMANS, FAGHRI, 2017). Além disso, quando em carga de trabalho baixa a moderada, atua como um forte estimulador do músculo esquelético, provocando consequências sistêmicas (WAHL et al, 2015).

Nesta perspectiva, a EENM induz interação entre processos moleculares e celulares por meio do estresse mecânico nas fibras musculares, quando em contração muscular. Esta

interação provoca danos estruturais que ativam as vias de sinalização inflamatórias e mobilizam fatores pró e anti-inflamatórios para o músculo estimulado, liberando citocinas e estimulando a função endócrina do tecido trabalhado (ALHARBI et al., 2023).

O aumento dos níveis de citocinas pode desempenhar um papel na redução da inflamação de baixo grau, característica de doenças crônicas, e na melhora da sensibilidade à insulina. Dependendo da via de ativação e das condições fisiológicas, algumas citocinas, como a IL-6, podem exercer efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Esse mecanismo ocorre por meio da estimulação da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e promovendo o aumento da produção de cortisol pelas glândulas adrenais, o que contribui para a modulação da resposta inflamatória exacerbada (STEENSBERG et al., 2003).

Vale ressaltar que, níveis elevados e contínuos do cortisol e IL-6, os quais podem ser vistos em doenças crônicas, podem provocar também imunossupressão, resistência à insulina e aumento do risco cardiovascular, sendo necessário uma perfeita homeostase entre as substâncias. No perfil de pacientes tratados nesta revisão sistemática, é fundamental analisar com cautela em que medida respostas inflamatórias prolongadas podem contribuir de forma positiva para o manejo da IC (HE et al., 2018; STEENSBERG et al., 2003).

Há evidências de que as citocinas, como a IL-6, podem também gerar efeitos inotrópicos negativos; podem promover a apoptose dos cardiomiócitos; ativar degradação da matriz extracelular; estimular a indução de fatores de crescimento fibrogênicos; expansão de fibroblastos e subsequente deposição de proteínas da matriz no interstício cardíaco, gerando rigidez miocárdica e contribuindo para a patogênese da doença (HANNA; FRANGOIANNIS, 2020).

Ao analisar a metanálise que envolve os níveis de IL-6, pode-se verificar um aumento significativo em sua medição no grupo que não foi submetido a intervenção da EENM. A IL-6, no paciente com IC, tem característica fortemente pró-inflamatória, participa da fase aguda da inflamação e estimula a produção de proteína C-reativa, outra potente fonte inflamatória (HUYNH, VAN TASSELL, CHOW, 2015.). Além disso, executa efeitos nocivos no miocárdio e contribui para a evolução da hipertrofia compensatória do ventrículo esquerdo, propiciando respostas patológicas (HANNA; FRANGOIANNIS, 2020).

É fundamental compreender que, em condições normais, a IL-6 pode ser sintetizada e liberada pelo músculo esquelético em resposta à contração muscular, especialmente diante do estresse físico. Fatores como a intensidade e a duração do exercício influenciam a magnitude de sua concentração por meio de diferentes mecanismos. Além disso, o treinamento físico pode

contribuir para a redução dos níveis basais de IL-6 mais tardiamente, semelhante ao resultado da EENM na metanálise, modulando as vias responsáveis por sua liberação. Esse fenômeno pode ser interpretado como uma adaptação fisiológica do organismo ao treinamento (FISCHER, 2002).

Um fator que pode ter influenciado os resultados, incluindo a significância estatística observada exclusivamente no estudo de Karavidas et al. (2006) em uma análise isolada, é o ambiente em que a terapia foi aplicada. Nesse estudo, o protocolo foi desenvolvido no Departamento de Fisioterapia, sob a supervisão de um profissional qualificado. Em contrapartida, os protocolos de Le Maitre et al. (2004) e Silva et al. (2022) foram realizados em ambiente domiciliar, sem supervisão.

Dada a complexidade da elevação da IL-6 no paciente com IC, sua modulação torna-se importante para a população estudada. Nesta revisão sistemática (RS), o uso da EENM demonstrou níveis reduzidos de IL-6 em comparação com outras estratégias mensuradas a longo prazo. Um estudo realizado com jovens atletas saudáveis avaliou os efeitos da EENM, da combinação EENM + bicicleta ergométrica (BE) e da BE isolada sobre a concentração sanguínea de marcadores inflamatórios, incluindo a IL-6, mensurada nos momentos 0, 30, 60, 240 minutos e 24 horas após a intervenção (WAHL et al., 2015).

Os resultados mostraram um aumento significativo da IL-6 imediatamente após as intervenções EENM + BE e BE nos momentos 0, 30 e 60 minutos. 30 minutos após a intervenção, os níveis de IL-6 foram significativamente mais elevados no grupo EENM + BE em comparação ao BE isolado. Em contrapartida, observou-se níveis significativamente menores da IL-6 nos momentos 0, 30 e 60 minutos no grupo submetido exclusivamente à EENM, em relação aos demais grupos (WAHL et al., 2015).

Os autores ressaltam que o aumento da IL-6 após o exercício é um fenômeno fisiológico esperado. Quando associado às duas terapias, esse aumento pode ser justificado pelo maior recrutamento de fibras musculares, resultando em uma maior demanda energética e na alteração da homeostase local do cálcio (WAHL et al., 2015).

Em contrapartida, ao analisar a metanálise que trata sobre a IL-10, pode-se verificar um favorecimento ao grupo EENM, porém sem significância estatística. Numa análise isolada, apenas o estudo de Karavidas et al. (2006) obteve significância estatística. Curiosamente, é importante compreender a relação entre IL-6 e IL-10. Sabe-se que a IL-6 pode induzir a produção de IL-10, aumentando seus níveis, mas esta atua negativamente sobre IL-6, criando um circuito de regulação da resposta imune, diminuindo sua concentração (STEENSBERG et al., 2003).

Ao analisar o estudo de Karavidas et al. (2006) nas metanálises citadas anteriormente, observa-se uma relação interessante. Ao passo que a IL-6 esteve em níveis mais elevados no grupo que não recebeu a intervenção, a IL-10 foi dosada em maior quantidade no grupo EENM. Tal fato pode ser correlacionado ao efeito do treinamento e ao tempo (longo prazo) de avaliação dos níveis das interleucinas no organismo (BATISTA et al., 2010). A IL-6 pode apresentar um pico inicial transitório imediatamente após a EENM (PETERSEN; PEDERSEN, 2005), seguida de uma redução devido ao efeito modulador da IL-10, que se apresentou em maior dosagem no mesmo momento de avaliação, no grupo submetido a intervenção.

Quanto ao marcador TNF- α , não foi visualizada alteração significativa para nenhum dos grupos e nem ao analisar os estudos de forma isolada. A heterogeneidade de 74%, considerada alta, pode ser um fator que explica o resultado encontrado. Esta maior heterogeneidade pode ser justificada pelo uso de uma corrente elétrica bifásica, com largura de pulso ajustável, número de sessões, inclusão de um perfil mais grave da doença (NYHA IV) mas também por diferentes estratégias entre os grupos controles, como a inclusão da bicicleta ergométrica no grupo controle de LeMaitre et al., 2004.

Numa análise isolada dos estudos, é possível verificar um resultado, ainda que não significativo, oposto, no estudo de LeMaitre et al., 2004 em relação aos demais. No grupo controle desses autores, a terapia utilizada foi a intervenção aeróbica bicicleta ergométrica e provocou níveis menores de TNF- α ao final da avaliação. Este resultado está em consonância com os achados da literatura que evidenciam o poder do treinamento aeróbico em reduzir níveis de inflamação (KONDO; KOBAYASHI; MURAKAMI, 2006).

Um estudo longitudinal que aplicou um programa de treinamento físico de 7 meses com bicicleta ergométrica, em universitárias saudáveis, com o objetivo de investigar os efeitos da intervenção sobre os níveis circulantes de adiponectina, leptina e TNF- α , verificou em seu resultado que o exercício reduziu significativamente os níveis desses marcadores em uma comparação pré e pós intervenção, melhorando o estado metabólico das participantes (KONDO; KOBAYASHI; MURAKAMI, 2006).

Um ECR investigou o efeito agudo da cicloergometria passiva e da estimulação elétrica funcional no estresse oxidativo e nos níveis de citocinas inflamatórias em pacientes criticamente enfermos. Quatro grupos foram formados, sendo eles: controle (sem intervenção), bicicleta ergométrica passiva, EENM, combinação bicicleta ergométrica passiva e EENM. As intervenções duraram 20 minutos, foram aplicadas 1 vez ao dia durante 5 dias consecutivos. Níveis séricos de óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) e interleucinas 6 e 10 foram medidos antes e após as intervenções. Bicicleta ergométrica

passiva e a EENM reduziram significativamente as concentrações de NO. A bicicleta ergométrica passiva foi a única intervenção que reduziu os níveis de TNF- α , sugerindo um efeito anti-inflamatório adicional (FRANÇA et al., 2020). Este resultado é explicado pela capacidade indireta da IL-6 muscular em suprimir a produção do TNF- α (WINKELMAN, 2007).

Outro ECR investigou os efeitos de um programa de caminhada de 12 semanas (3 vezes por semana, 50-70 minutos por sessão) sobre a gordura abdominal, resistência à insulina e citocinas séricas em mulheres obesas. Foram envolvidas no estudo 20 mulheres obesas, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 kg/m², divididas em dois grupos: controle (n=10) e exercício (n=10). Após o período estabelecido, o grupo de exercício apresentou reduções significativas na gordura abdominal e nos níveis das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6, além de um aumento nos níveis de adiponectina, uma citocina associada à sensibilidade à insulina (HONG, 2014).

Silva et al. (2022) argumentam que a estimulação elétrica neuromuscular (EENM) não altera significativamente o perfil de citocinas plasmáticas e biomarcadores redox. Eles sugerem que outras vias moleculares podem estar envolvidas na resposta terapêutica, além de destacarem que o perfil da amostra utilizada (pacientes menos graves) e a variabilidade dos protocolos utilizados na literatura (incluindo tipo de corrente, largura de pulso, intensidade e tempo de terapia) podem influenciar as respostas terapêuticas observadas.

Le Maitre et al. (2004) enfatizam a importância de identificar as fontes de ativação imunológica e os mecanismos pelos quais o treinamento influencia o estado inflamatório. Eles argumentam que é necessário demonstrar uma relação convincente entre as concentrações de citocinas e o desempenho do exercício. Além disso, destacam que a ausência de mudanças significativas nos níveis de TNF- α , IL-6 e PCR pode ser resultado da baixa sensibilidade desses marcadores a alterações de curto prazo induzidas pelo esforço, somada ao pequeno tamanho da amostra do estudo.

Karavidas et al. (2006) exploram mecanismos fisiopatológicos e vias bioquímicas subjacentes à EENM, correlacionando-os à regulação de citocinas inflamatórias. Eles sugerem que a EENM pode induzir a liberação de fatores vaso relaxantes na circulação, o que influencia a regulação positiva de enzimas antioxidativas e a modulação do TNF- α circulante, mediada pelo aumento da citocina anti-inflamatória IL-10. Os autores destacam a necessidade de estudos adicionais com maior amostragem para esclarecer melhor os efeitos da EENM e determinar o perfil de pacientes que poderiam se beneficiar mais dessa terapia.

A eletroestimulação neuromuscular (EENM) não apresentou alterações significativas nos níveis de TNF-alfa em pacientes críticos ou com doenças renais crônicas (RIBEIRO, 2017; BRÜGGEMANN et al., 2017). No entanto, segundo esses autores, os resultados podem variar dependendo da população estudada, do protocolo de EENM utilizado e da duração do tratamento. Seriam necessárias mais pesquisas para determinar quando e como a EENM afeta os níveis de TNF-alfa.

O impacto da EENM sobre marcadores biológicos em pacientes críticos foi analisado em uma revisão sistemática com metanálise, constatando quais dos marcadores podem indicar segurança fisiológica para os pacientes submetidos à terapia. Dentre os marcadores avaliados, o TNF- α não apresentou alteração significativa em seus níveis, tanto imediatamente após a intervenção quanto nos sete dias subsequentes, considerando o perfil dos pacientes incluídos nos estudos (SANTOS, 2024).

Na perspectiva do marcador cardíaco, não foi visualizada alteração significativa quanto ao BNP em nenhum dos grupos da metanálise. Porém, na análise individual dos estudos, pode-se verificar significância do marcador para o GC no estudo de Magkoutis et al. (2018). Este resultado pode ser compreendido ao observar a classificação da IC dos pacientes envolvidos. Todos tinham o diagnóstico de ICFEr, ou seja, um perfil de maior gravidade e sintomatologia, os quais se beneficiam mais da intervenção, diferentemente do estudo de Karavidas et al. (2013) que apresentavam a forma de ICFEp.

A classificação de ICFEr, evidencia a lesão no músculo cardíaco como maior fator desencadeante para as respostas inflamatórias provocadas pelos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Essas respostas, quando de forma crônica, pode resultar de lesão miocárdica sustentada e ativação contínua de cascatas pró-inflamatórias. Em adição, os sistemas neuro-hormonais clássicos e a sobrecarga hemodinâmica também podem desencadear essas alterações. Os resultados dessas fisiopatologias, de forma persistente e não resolvida, associam-se à gravidade da IC (ADAMO et al., 2020).

O BNP tem sido usado para o diagnóstico de ICFEr com uma sensibilidade de aproximadamente 97% e como biomarcador prognóstico para IC congestiva (AMMAR et al., 2024). Níveis aumentados de BNP estão diretamente relacionados com disfunção sistólica grave do VE, assim como disfunção diastólica prejudicada, indicando que o aumento do BNP ocorre em pressão de enchimento do VE mais alta (PALAZZUOLI et al., 2016). Nesta perspectiva, a EENM sobre os pacientes do estudo de Magkoutis et al (2018), provocou média de concentração de BNP consideravelmente menor comparado ao grupo que não teve a intervenção, evidenciando a influência da terapia na gravidade da doença.

A justificativa para esse achado baseia-se nos múltiplos efeitos benéficos que a EENM pode proporcionar. Entre eles, destaca-se o aumento da capacidade funcional e a melhora da circulação periférica, que contribuem para a redução da pós-carga e aprimoram o bombeamento cardíaco, resultando em menor estresse ventricular e redução nos níveis de BNP (GROEHS et al., 2016). Além disso, a EENM atua na modulação da inflamação e no aumento da atividade antioxidante, diminuindo o estímulo patológico para a produção de BNP (HANNA; FRANGOIANNIS, 2020). Também promove melhorias na resistência e força muscular, aliviando a fadiga periférica e reduzindo o trabalho cardíaco, efeitos especialmente relevantes para pacientes com ICFeR (ALQURASHI et al., 2023).

É importante destacar que, embora o BNP seja uma ferramenta útil no diagnóstico de insuficiência cardíaca, seus níveis podem ser influenciados por outras condições. Entre elas estão as síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial, amiloidose, doenças valvares cardíacas e condições não cardíacas, como hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e disfunção renal. Apesar de ser um potencial preditor de diagnóstico, sobrevida, gravidade e morbidade, o BNP não é um indicador confiável da resposta terapêutica, devido às múltiplas interferências que o afetam (FABBIAN et al., 2011), mas ainda assim é um marcador frequentemente utilizado nos estudos.

A literatura científica reconhece amplamente os diversos efeitos benéficos da EENM no tratamento de diferentes condições de saúde e em variadas populações. No entanto, observa-se uma considerável variabilidade nos protocolos de aplicação. Para garantir decisões clínicas seguras e eficazes, é fundamental que os métodos sejam rigorosamente elaborados, com delineamento claro e detalhado, assegurando maior confiabilidade nos resultados e na prática clínica.

Diante disso, os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés em sete domínios. Apenas o domínio "selective reporting" teve uma classificação de "alto risco", especificamente no estudo de Silva et al. (2022), devido à ausência de apresentação de todos os desfechos previstos no protocolo. Apesar disso, o estudo manteve um risco geral de viés considerado baixo. Alguns estudos foram classificados como de "risco de viés incerto", devido a fatores como a ausência do protocolo completo disponível, falta de clareza na randomização, cegamento incompleto dos pesquisadores e participantes, entre outros. De forma geral, a classificação predominante foi de "baixo risco", destacando a relevância do cumprimento rigoroso e do seguimento de protocolos na condução de ECR, garantindo replicação confiável e segura.

O poder de evidência foi limitado por fatores como a quantidade de estudos que abordaram a temática e os desfechos procurados, amostras pequenas, heterogeneidade metodológica, entre outros. Esses desafios refletem o potencial para desenvolvimento de pesquisas nesta área, visando esclarecer os efeitos da EENM em pacientes com IC.

7. CONCLUSÃO

O estudo revela o efeito positivo da EENM sobre o marcador inflamatório IL-6, reduzindo seus níveis após instituição de um protocolo estruturado, com uso de frequências baixas, ao longo de no mínimo 6 semanas, no perfil de pacientes com IC NYHA II, III e IV. Modificações consistentes não foram visualizadas na IL-10, no TNF- α e BNP.

Dada a complexidade da doença, suas diferentes formas e estágios, torna-se essencial uma compreensão mais precisa dos fatores que influenciam seu curso e comportamento. O estudo enfrentou algumas limitações, principalmente devido à escassez de descritores específicos para a EENM. Além disso, os descritores disponíveis eram pouco precisos, o que ampliou as buscas e resultou na inclusão de artigos com temáticas que não se enquadravam no foco da pesquisa.

Outro desafio foi a presença de barreiras metodológicas e a disponibilidade limitada de estudos, especialmente aqueles com amostras reduzidas, o que compromete a representatividade da população estudada. Esses fatores dificultam a obtenção de resultados mais consistentes e generalizáveis dentro desse campo de pesquisa.

8. IMPACTO SOCIAL

Esta é a primeira revisão sistemática com metanálise de ECRs a revisar o efeito da EENM nos níveis de marcadores biológicos em pacientes com IC, população que possui muitas comorbidades associadas e perda da qualidade de vida por seus graves e limitantes comprometimentos. Com o resultado deste estudo, é possível entender melhor os efeitos da terapia sobre marcadores biológicos afetados pela doença, sua eficácia clínica, identificação de protocolos de aplicação da EENM frequentemente utilizados no paciente não hospitalizado, favorecendo melhores tomadas de decisões e fomentando a comunidade científica ao desenvolvimento de mais estudos para obtenção de resultados mais concludentes.

Além disso, pelo teor do assunto até então não reunido na literatura e frente a sua importância, a revisão demonstra potencial de publicação em revistas, como a *Clinical Rehabilitation* (A1).

REFERÊNCIAS

- ABHINAND, Chandran S. et al. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. **Journal of cell communication and signaling**, v. 10, p. 347-354, 2016.
- ADAMO, Luigi et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 269-285, 2020.
- AKAR, Olcay et al. Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in patients with COPD followed in intensive care unit. **The clinical respiratory journal**, v. 11, n. 6, p. 743-750, 2017.
- AKHMEROV, Akbarshakh; PARIMON, Tanyalak. Extracellular vesicles, inflammation, and cardiovascular disease. **Cells**, v. 11, n. 14, p. 2229, 2022.
- ALEXSANDER, Renato et al. Análise Epidemiológica por Insuficiência Cardíaca no Brasil. **Brazilian Medical Students**, v. 6, n. 9, 2021.
- ALHARBI, Amal et al. The effect of lower limb combined neuromuscular electrical stimulation on skeletal muscle signaling for glucose utilization, myofiber distribution, and metabolic function after spinal cord injury. **International journal of environmental research and public health**, v. 20, n. 20, p. 6958, 2023.
- ALONSO, Windy W. et al. Negative attitudes, self-efficacy, and relapse management mediate long-term adherence to exercise in patients with heart failure. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 55, n. 10, p. 1031-1041, 2021.
- ALQURASHI, Helal B. et al. The effects of neuromuscular electrical stimulation on hospitalised adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Age and Ageing**, v. 52, n. 12, p. afad236, 2023.
- ALVES, Christiano RR et al. Exercise training reverses cancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN. **Molecular metabolism**, v. 39, p. 101012, 2020.
- AMMAR, Lama A. et al. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis. **Heart Failure Reviews**, p. 1-10, 2024.
- ARCONDES-BRAGA, Fabiana G. et al. Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca–2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 1174-1212, 2021.
- BAGCHI, Ashim K. et al. IL-10: A key molecule in the mitigation of heart failure. In: **Biomedical Translational Research: From Disease Diagnosis to Treatment**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 257-271.
- BATISTA JÚNIOR, Miguel Luiz et al. Efeito anti-inflamatório do treinamento físico na insuficiência cardíaca: papel do TNF- α e da IL-10:[errata]. **Arq. bras. cardiol**, p. 279-279, 2010.

BICKEL, C. Scott; GREGORY, Chris M.; DEAN, Jesse C. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal. **European journal of applied physiology**, v. 111, p. 2399-2407, 2011.

BIEGUS, Jan et al. Elevated lactate in acute heart failure patients with intracellular iron deficiency as identifier of poor outcome. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 77, n. 3, p. 347-354, 2019.

BRAILE, Mariantonia et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5294, 2020.

BRÜGGEMANN, Ana Karla et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation during hemodialysis on peripheral muscle strength and exercise capacity: a randomized clinical trial. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 98, n. 5, p. 822-831. e1, 2017.

CARABALLO, César et al. Clinical implications of the New York heart association classification. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 23, p. e014240, 2019.

CARBONE, Salvatore et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. **Current problems in cardiology**, v. 45, n. 11, p. 100417, 2020.

CASTIGLIONE, Vincenzo et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. **Heart failure reviews**, p. 1-19, 2022.

CATARINO, PAULA; VAZ, ALEXAN; PAIVA, SÍLVIA. Therapeutic adherence of patients with Heart Failure. **European Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 21, n. Supplement_1, p. zvac060. 004, 2022.

CESTARI, Virna Ribeiro Feitosa et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 41-51, 2022.

CHAN, Brandon YH et al. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 1, p. 188-200, 2021.

COLLABORATORS, G. B. D. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. 2018.

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

CONRAD, Nathalie et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. **The Lancet**, v. 391, n. 10120, p. 572-580, 2018.

CRISAFULLI, A et al. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Exercise Capacity and Muscle Strength in Hospitalized Patients With Heart Failure: A Randomized Controlled

Trial. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 41, n. 1, p. 9-15, 2021.

DA COSTA PEREIRA, Fernanda Ávila; DA SILVA CORREIA, Dayse Mary. A insuficiência cardíaca em uma cidade brasileira mineira: um panorama epidemiológico de 10 anos. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 2, 2020.

DA SILVA, Marianne Lucena et al. Effects of Home-Based Electrical Stimulation on Plasma Cytokines Profile, Redox Biomarkers, and Metalloproteinases in the Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Randomized Trial. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 9, n. 12, p. 463, 2022.

DI PALO, Katherine E.; BARONE, Nicholas J. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment. **Heart failure clinics**, v. 16, n. 1, p. 99-106, 2020.

DJOHAN, Andie H. et al. Endothelial progenitor cells in heart failure: an authentic expectation for potential future use and a lack of universal definition. **Journal of cardiovascular translational research**, v. 11, p. 393-402, 2018.

DOUCET, Barbara M.; LAM, Amy; GRIFFIN, Lisa. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 85, n. 2, p. 201, 2012.

EDWARDS, Jamie J.; O'DRISCOLL, Jamie M. Exercise training in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine-Open**, v. 8, n. 1, p. 76, 2022.

ENNIS, Stuart et al. Low frequency electrical muscle stimulation and endothelial function in advanced heart failure patients. **ESC heart failure**, v. 5, n. 4, p. 727-731, 2018.

FABBIAN, Fabio et al. Elevated NT-proBNP levels should be interpreted in elderly patients presenting with dyspnea. **European journal of internal medicine**, v. 22, n. 1, p. 108-111, 2011.

FEDEWA, Michael V.; HATHAWAY, Elizabeth D.; WARD-RITACCO, Christie L. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. **British journal of sports medicine**, v. 51, n. 8, p. 670-676, 2017.

FEDEWA, Michael V.; HATHAWAY, Elizabeth D.; WARD-RITACCO, Christie L. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. **British journal of sports medicine**, v. 51, n. 8, p. 670-676, 2017.

FERRUCCI, Luigi; FABBRI, Elisa. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 9, p. 505-522, 2018.

FISCHER, Christian P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?. 2002.

FLETCHER, Gerald F. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873-934, 2013.

FORESTIERI, Patrícia et al. Neuromuscular electrical stimulation improves exercise tolerance in patients with advanced heart failure on continuous intravenous inotropic support use—randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 32, n. 1, p. 66-74, 2018.

FORMAN, Daniel E. et al. Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with cardiovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 16, p. e894-e918, 2017.

FRANÇA, E. E. T. et al. Acute effect of passive cycle-ergometry and functional electrical stimulation on nitrosative stress and inflammatory cytokines in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized controlled trial. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 4, p. e8770, 2020.

FULOP, Tamas et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes?. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1960, 2018.

GERBER, Yariv et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. **JAMA internal medicine**, v. 175, n. 6, p. 996-1004, 2015.

GIANNITSI, Sofia et al. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. **JRSM cardiovascular disease**, v. 8, p. 2048004019843047, 2019.

GROEHS, Raphaela V. et al. Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients. **European journal of preventive cardiology**, v. 23, n. 15, p. 1599-1608, 2016.

GROENEWEGEN, Amy et al. Epidemiology of heart failure. **European journal of heart failure**, v. 22, n. 8, p. 1342-1356, 2020.

GRUNOW, Julius J. et al. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. **Critical Care**, v. 23, p. 1-12, 2019.

HÄKKINEN, Keijo et al. Effects of upper body eccentric versus concentric strength training and detraining on maximal force, muscle activation, hypertrophy and serum hormones in women. **Journal of Sports Science & Medicine**, v. 21, n. 2, p. 200, 2022.

HANNA, Anis; FRANGOIANNIS, Nikolaos G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 34, n. 6, p. 849-863, 2020.

HANNA, Anis; FRANGOIANNIS, Nikolaos G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 34, n. 6, p. 849-863, 2020.

HEIDENREICH, Paul A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 17, p. e263-e421, 2022.

HIGGINS, Julian PT; THOMPSON, Simon G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539-1558, 2002.

HONG, Hye-Ryun et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. **Journal of exercise nutrition & biochemistry**, v. 18, n. 3, p. 277, 2014.

HOZO, Stela Pudar; DJULBEGOVIC, Benjamin; HOZO, Iztok. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. **BMC medical research methodology**, v. 5, p. 1-10, 2005.

HUH, Joo Young. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. **Archives of pharmacal research**, v. 41, n. 1, p. 14-29, 2018.

HUYNH, Kitty; VAN TASSELL, Benjamin; CHOW, Sheryl L. Predicting therapeutic response in patients with heart failure: the story of C-reactive protein. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 13, n. 2, p. 153-161, 2015.

ILIOU, Marie C. et al. Effects of combined exercise training and electromyostimulation treatments in chronic heart failure: A prospective multicentre study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 24, n. 12, p. 1274-1282, 2017.

JIA, Xiaoming et al. Association of long-term change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with incident heart failure and death. **JAMA cardiology**, v. 8, n. 3, p. 222-230, 2023.

JONES, Sarah et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 10, 2016.

KADOGLU, Nikolaos PE et al. Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 24, n. 8, p. 833-839, 2017.

KARAVIDAS, Apostolos et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *American heart journal*, v. 166, n. 4, p. 760-767, 2013.

KARAVIDAS, Apostolos I. et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 13, n. 4, p. 592-597, 2006.

KISAKA, Tomohiko et al. Mechanisms that modulate peripheral oxygen delivery during exercise in heart failure. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. Supplement 1, p. S40-S47, 2017.

KITTLESON, Michelle M. et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 18, p. 1835-1878, 2023.

KONDO, Teruhiko; KOBAYASHI, Isao; MURAKAMI, Masami. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. **Endocrine journal**, v. 53, n. 2, p. 189-195, 2006.

KONDO, Toru et al. Neuromuscular electrical stimulation is feasible in patients with acute heart failure. **ESC Heart Failure**, v. 6, n. 5, p. 975-982, 2019.

KOUTSIOUMPA, Evangelia et al. Effect of transcutaneous electrical neuromuscular stimulation on myopathy in intensive care patients. **American Journal of Critical Care**, v. 27, n. 6, p. 495-503, 2018.

LANDIS, J. R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159-75, 1977.

LEMAITRE, John P. et al. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. **American heart journal**, v. 147, n. 1, p. 100-105, 2004.

LIBBY, Loscalzo et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis. **J Am Coll Cardiol**. V. 17, n. 72, 2018.

LI, Wei et al. Systemic immune inflammation index with all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis. **Inflammation Research**, p. 1-18, 2024.

LIPPI, Giuseppe; SANCHIS-GOMAR, Fabian. Global epidemiology and future trends of heart failure. **AME medical journal**, v. 5, 2020.

LIU, T et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. **Front. Physiol.**, 2017.

LONG, Linda et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2019.

LOW, John. Eletroterapia explicada: princípios e práticas. In: **Eletroterapia explicada: princípios e práticas**. 2001. p. 472-472.

MAAS, Angela HEM et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. **European Heart Journal**, v. 42, n. 10, p. 967-984, 2021.

MAFFIULETTI, Nicola A. et al. Clinical use of neuromuscular electrical stimulation for neuromuscular rehabilitation: what are we overlooking?. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 99, n. 4, p. 806-812, 2018.

MAISEL AS, DANIELS LB. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(4): 277-82.

MARCONDES-BRAGA, Fabiana G. et al. Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca–2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 6, p. 1174-1212, 2021.

MARKOUSIS-MAVROGENIS, George et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *European journal of heart failure*, v. 21, n. 8, p. 965-973, 2019.

MESIN, Luca et al. Investigation of motor unit recruitment during stimulated contractions of tibialis anterior muscle. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 20, n. 4, p. 580-589, 2010.

MICHAS, George; KARVELAS, George; TRIKAS, Athanasios. Cardiovascular disease in Greece; the latest evidence on risk factors. *Hellenic Journal of Cardiology*, v. 60, n. 5, p. 271-275, 2019.

MURPHY, Sean P.; IBRAHIM, Nasrien E.; JANUZZI, James L. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *Jama*, v. 324, n. 5, p. 488-504, 2020.

NEUBAUER, Stefan. The failing heart—an engine out of fuel. *New England Journal of medicine*, v. 356, n. 11, p. 1140-1151, 2007.

NÚÑEZ, Julio et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European journal of heart failure*, v. 23, n. 9, p. 1445-1457, 2021.

NUSSBAUM, Ethne L. et al. Neuromuscular electrical stimulation for treatment of muscle impairment: critical review and recommendations for clinical practice. *Physiotherapy Canada*, v. 69, n. 5, p. 1-76, 2017.

NYMO, Ståle H. et al. Inflammatory cytokines in chronic heart failure: interleukin-8 is associated with adverse outcome. Results from CORONA. *European journal of heart failure*, v. 16, n. 1, p. 68-75, 2014.

OLATUNJI, Gbolahan et al. Stem cell-based therapies for heart failure management: a narrative review of current evidence and future perspectives. *Heart Failure Reviews*, v. 29, n. 3, p. 573-598, 2024.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Genebra: OMS; 2021.

OUYANG, Wenjun; O’GARRA, Anne. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity*, v. 50, n. 4, p. 871-891, 2019.

PALAU, Patricia et al. Inspiratory muscle training and functional electrical stimulation for treatment of heart failure with preserved ejection fraction: the TRAINING-HF trial. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 72, n. 4, p. 288-297, 2019.

PALAZZUOLI, Alberto et al. Diagnostic utility of contemporary echo and BNP assessment in patients with acute heart failure during early hospitalization. **European journal of internal medicine**, v. 30, p. 43-48, 2016.

PARISSIS, John et al. Functional electrical stimulation of lower limb muscles as an alternative mode of exercise training in chronic heart failure: practical considerations and proposed algorithm. **European journal of heart failure**, v. 17, n. 12, p. 1228-1230, 2015.

PEARSON, Melissa J.; KING, Nicola; SMART, Neil A. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Open heart**, v. 5, n. 2, p. e000819, 2018.

PEDERSEN, Bente K.; FEBBRAIO, Mark A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457-465, 2012.

PETERSEN, Anne Marie W.; PEDERSEN, Bente Klarlund. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of applied physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.

PIEPOLI, Massimo F.; SPOLETINI, Ilaria; ROSANO, Giuseppe. Monitoring functional capacity in heart failure. **European heart journal supplements**, v. 21, n. Supplement_M, p. M9-M12, 2019.

PIESKE, Burkert et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, v. 40, n. 40, p. 3297-3317, 2019.

PONIKOWSKI, Piotr et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 74, n. 10, p. 1037-1147, 2016.

RIBEIRO, Luana Carneiro. Efeito da estimulação elétrica neuromuscular sobre o estresse oxidativo e citocinas inflamatórias em pacientes críticos. 2017.

SACILOTTO, Maria Carolina Basso et al. Um protocolo mais simples de eletroestimulação neuromuscular periférica melhora a capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca grave. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, p. 484-495, 2017.

SADEK, Zahra et al. A randomized controlled trial of high-intensity interval training and inspiratory muscle training for chronic heart failure patients with inspiratory muscle weakness. **Chronic Illness**, v. 18, n. 1, p. 140-154, 2022.

SANCHIS-GOMAR, F. et al. Neuromuscular Electrical Stimulation: A New Therapeutic Option for Chronic Diseases Based on Contraction-Induced Myokine Secretion. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 2019.

SANCHIS-GOMAR, Fabian et al. Neuromuscular electrical stimulation: a new therapeutic option for chronic diseases based on contraction-induced myokine secretion. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 1463, 2019.

SANGALI, Tamirys Delazeri et al. Sarcopenia: Marcadores Inflamatórios e Humorais em Pacientes Idosos com Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 7, p. e20220369, 2023.

SANTOS-DE-ARAÚJO, Aldair Darlan et al. Efeitos do treinamento muscular inspiratório na capacidade de exercício, força muscular inspiratória e qualidade de vida em indivíduos com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy**, v. 13, p. 0-0, 2022.

SAVARESE, Gianluigi et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. **Cardiovascular research**, v. 118, n. 17, p. 3272-3287, 2022.
SAVJI, Nazir et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 8, p. 701-709, 2018.

SEFEROVIĆ, Petar M. et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. **European journal of heart failure**, v. 23, n. 6, p. 906-914, 2021.

SEGIET, Oliwia Anna et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. **Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi**, v. 22, n. 6, 2019.

SEVERINSEN, Mai Charlotte Krogh; PEDERSEN, Bente Klarlund. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 4, p. 594-609, 2020.

SILVA, Paulo Eugênio et al. Neuromuscular electrical stimulation in critically ill traumatic brain injury patients attenuates muscle atrophy, neurophysiological disorders, and weakness: a randomized controlled trial. **Journal of Intensive Care**, v. 7, p. 1-13, 2019.

STAFFORD, Nicholas et al. Signaling via the interleukin-10 receptor attenuates cardiac hypertrophy in mice during pressure overload, but not isoproterenol infusion. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 559220, 2020.

STANCIU, Adina Elena. Cytokines in heart failure. **Advances in clinical chemistry**, v. 93, p. 63-113, 2019.

STEENBERG, Adam et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E433-E437, 2003.

SUGIMOTO, Tadafumi et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 18, n. 8, p. 833-840, 2017.

SUTHERLAND, E. Rand. Sham procedure versus usual care as the control in clinical trials of devices: which is better?. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 4, n. 7, p. 574-576, 2007.

TEIXEIRA, Bruno Costa et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, p. 108-115, 2014.

- THOMAS, Randal J. et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. **Circulation**, v. 140, n. 1, p. e69-e89, 2019.
- TOYA, Takumi et al. Coronary microvascular dysfunction in heart failure patients. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 10, p. 1153994, 2023.
- TRUONG, Alexander D. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 3, p. 255-262, 2017.
- TRUONG, Alexander D. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 3, p. 255-262, 2017.
- TSCHÖPE, Carsten et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 3, p. 169-193, 2021.
- TUCKER, Wesley J. et al. Impaired exercise tolerance in heart failure: role of skeletal muscle morphology and function. **Current heart failure reports**, v. 15, p. 323-331, 2018.
- VÖGELI, Benjamin et al. Electrical Muscle Stimulation in Heart Failure Patients: A Mini Review. **Medical Research Archives**, v. 10, n. 12, 2022.
- VON HAEHLING, Stephan et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 6, p. 323-341, 2017.
- VROMANS, Maria; FAGHRI, Pouran D. Functional electrical stimulation-induced muscular fatigue: Effect of fiber composition and stimulation frequency on rate of fatigue development. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 38, p. 67-72, 2018.
- VROMANS, Maria; FAGHRI, Pouran. Electrical stimulation frequency and skeletal muscle characteristics: effects on force and fatigue. **European journal of translational myology**, v. 27, n. 4, 2017.
- WAHL, P. et al. Acute effects of superimposed electromyostimulation during cycling on myokines and markers of muscle damage. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 15, n. 1, p. 53, 2015.
- WALL, Benjamin T. et al. Neuromuscular electrical stimulation increases muscle protein synthesis in elderly type 2 diabetic men. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 303, n. 5, p. E614-E623, 2012.
- WINKELMAN, Chris. Inactivity and inflammation in the critically ill patient. **Critical care clinics**, v. 23, n. 1, p. 21-34, 2007.
- XIANG, Du et al. Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, n. 1, p. 5523516, 2021.

YANCY, Clyde W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. **Circulation**, v. 136, n. 6, p. e137-e161, 2017.

YANG, Sai et al. Macrophage polarization in atherosclerosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 501, p. 142-146, 2020.

YIN, Jiayu et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. **Theranostics**, v. 9, n. 14, p. 4019, 2019.

ZAMORA-OBANDO, Hans R. et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. **Química Nova**, v. 45, p. 1098-1113, 2022.

ZYMLIŃSKI, Robert et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. **European journal of heart failure**, v. 20, n. 6, p. 1011-1018, 2018.

APÊNDICE A

Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados e resultados

Bases de dados		Estratégia de busca	Informações
PUBMED		(“Heart Failure” OR “Cardiac Failure” OR “Heart Decompensation” OR “Right Sided Heart Failure” OR “Myocardial Failure” OR “Congestive Heart Failure” OR “Left-Sided Heart Failure” OR “Left Sided Heart Failure” OR HF) AND (“Electric Stimulation Therapy” OR “Therapeutic Electrical Stimulation” OR “Electrical Stimulation” OR “Neuromuscular Stimulation” OR “Neuromuscular electrical stimulation” OR NMES OR Electromyostimulation OR Electrostimulation OR “Therapeutic Electric Stimulation” OR “Electrical Stimulation Therapy” OR Electrotherapy OR “Transcutaneous Electric Nerve Stimulation” OR “Transcutaneous Nerve Stimulation” OR “Transcutaneous Electric Stimulation” OR “Percutaneous Electric Nerve Stimulation” OR “Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation” OR FES) AND (Biomarkers OR “Biologic Marker” OR “Biologic Marker” OR “Biological Markers” OR “Biologic Markers” OR Biomarker OR “Immune Markers” OR “Immunologic Markers” OR “Immune Marker” OR “Immunologic Marker” OR “Serum Markers” OR “Clinical Markers” OR “Clinical Marker” OR “Biochemical Marker” OR “Biochemical Markers” OR “Laboratory Markers” OR “Laboratory Marker” OR Cytokines OR “Inflammatory markers” OR “Inflammatory marker” OR “Inflammation mediators” OR “Inflammation mediator” OR “Inflammation” OR “Acute phase proteins” OR “C-Reactive Protein” OR Interleukin OR Interleukins OR IL OR IL-6 OR IL-8 OR IL-10 OR “Tumor necrosis factor alpha” OR TNF-α OR “Creatine Kinase” OR “Lactate dehydrogenase” OR “Blood lactate” OR “NT-proBNP” OR “N-terminal pro-BNP”) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 96
CENTRAL		#1 HEART FAILURE OR CARDIAC FAILURE OR THERAPEUTIC ELECTRICAL STIMULATION OR ELECTRICAL STIMULATION OR NEUROMUSCULAR FAILURE OR CONGESTIVE HEART FAILURE OR LEFT-SIDED HEART FAILURE OR RIGHT SIDED HEART FAILURE OR MYOCARDIAL FAILURE OR HF #2 ELECTRIC STIMULATION THERAPY OR THERAPEUTIC ELECTRICAL STIMULATION OR ELECTRICAL STIMULATION OR NEUROMUSCULAR STIMULATION OR NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION OR NMES OR ELECTROMYOSTIMULATION OR ELECTROSTIMULATION OR THERAPEUTIC ELECTRIC STIMULATION OR ELECTRICAL STIMULATION THERAPY OR ELECTROTHERAPY OR TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OR PERCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OR FES	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 109 Busca: Advanced Search; Search filters Options: Title Abstract Keyword; Search limits: Trials

	#3 BIOMARKERS OR BIOLOGICAL MARKER OR BIOLOGIC MARKER OR BIOLOGICAL MARKERS OR BIOLOGIC MARKERS OR BIOMARKER OR IMMUNE MARKERS OR IMMUNOLOGIC MARKERS OR IMMUNE MARKER OR IMMUNOLOGIC MARKER OR OR SERUM MARKERS OR SERUM MARKER OR CLINICAL MARKERS OR CLINICAL MARKER OR BIOCHEMICAL MARKER OR BIOCHEMICAL MARKERS OR LABORATORY MARKERS OR LABORATORY MARKER OR CYTOKINES OR INFLAMMATORY MARKERS OR INFLAMMATORY MARKER OR INFLAMMATION MEDIATORS OR INFLAMMATION MEDIATOR OR INFLAMMATION OR ACUTE PHASE PROTEINS OR C-REACTIVE PROTEIN OR C REACTIVE PROTEIN OR INTERLEUKIN OR INTERLEUKINS OR IL OR IL-6 OR IL-8 OR IL-10 OR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA OR TNF-A OR CREATINE KINASE OR LACTATE DEHYDROGENASE OR BLOOD LACTATE OR NT-PROBNP OR N-TERMINAL PRO-BNP #1 AND #2 AND #3 HEART FAILURE OR CARDIAC FAILURE OR HEART DECOMPENSATION OR RIGHT SIDED HEART FAILURE OR MYOCARDIAL FAILURE OR CONGESTIVE HEART FAILURE OR LEFT-SIDED HEART FAILURE OR LEFT SIDED HEART FAILURE OR HF IN TITLE ABSTRACT KEYWORD AND ELECTRIC STIMULATION THERAPY OR THERAPEUTIC ELECTRICAL STIMULATION OR ELECTRICAL STIMULATION OR NEUROMUSCULAR STIMULATION OR NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION OR NMES OR ELECTROMYOSTIMULATION OR ELECTROSTIMULATION OR THERAPEUTIC ELECTRIC STIMULATION OR ELECTRICAL STIMULATION THERAPY OR ELECTROTHERAPY OR TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS ELECTRIC STIMULATION OR PERCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION OR TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OR FES IN TITLE ABSTRACT KEYWORD AND BIOMARKERS OR BIOLOGICAL MARKER OR BIOLOGIC MARKER OR BIOLOGICAL MARKERS OR BIOLOGIC MARKERS OR BIOMARKER OR IMMUNE MARKERS OR IMMUNOLOGIC MARKERS OR IMMUNE MARKER OR IMMUNOLOGIC MARKER OR SERUM MARKERS OR SERUM MARKER OR CLINICAL MARKERS OR CLINICAL MARKER OR BIOCHEMICAL MARKER OR BIOCHEMICAL MARKERS OR LABORATORY MARKERS OR LABORATORY MARKER OR CYTOKINES OR INFLAMMATORY MARKERS OR INFLAMMATORY MARKER OR INFLAMMATION MEDIATORS OR INFLAMMATION MEDIATOR OR INFLAMMATION OR ACUTE PHASE PROTEINS OR C-REACTIVE PROTEIN OR C REACTIVE PROTEIN OR INTERLEUKIN OR INTERLEUKINS OR IL OR IL-6 OR IL-8 OR IL-10 OR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA OR TNF-A OR CREATINE KINASE OR LACTATE DEHYDROGENASE OR BLOOD LACTATE OR NT-PROBNP OR N-TERMINAL PRO-BNP IN TITLE ABSTRACT KEYWORD - (WORD VARIATIONS HAVE BEEN SEARCHED)
--	---

EMBASE	#1 'Heart Failure' OR 'Cardiac Failure' OR 'Heart Decompensation' OR 'Right Sided Heart Failure' OR 'Myocardial Failure' OR 'Congestive Heart Failure' OR 'Left-Sided Heart Failure' OR 'HF' #2 'Electric Stimulation Therapy' OR 'Therapeutic Electrical Stimulation' OR 'Electrical Stimulation' OR 'Neuromuscular Stimulation' OR 'Neuromuscular electrical stimulation' OR 'NMES' OR 'Electromyostimulation' OR 'Electrostimulation' OR 'Therapeutic Electric Stimulation' OR 'Electrical Stimulation' OR 'NMES' OR 'Electromyostimulation' OR 'Electrostimulation' OR 'Therapeutic Electric Stimulation' OR 'Transcutaneous Nerve Stimulation' OR 'Transcutaneous Electric Stimulation' OR 'Percutaneous Electric Nerve Stimulation' OR 'Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation' OR 'FES' #3 'Biomarkers' OR 'Biological Marker' OR 'Biologic Marker' OR 'Biological Markers' OR 'Biologic Markers' OR 'Biomarker' OR 'Immune Markers' OR 'Immunologic Markers' OR 'Immune Marker' OR 'Immunologic Marker' OR 'Serum Markers' OR 'Serum Marker' OR 'Clinical Markers' OR 'Clinical Marker' OR 'Biochemical Marker' OR 'Biochemical Markers' OR 'Laboratory Markers' OR 'Laboratory Marker' OR 'Cytokines' OR 'Inflammatory markers' OR 'Inflammatory mediator' OR 'Inflammation' OR 'Acute phase proteins' OR 'C-Reactive Protein' OR 'Interleukin' OR 'Interleukins' OR 'IL' OR 'IL-6' OR 'IL-8' OR 'IL-10' OR 'Tumor necrosis factor alpha' OR 'TNF-α' OR 'Creatine Kinase' OR 'Lactate dehydrogenase' OR 'Blood lactate' OR 'NT-proBNP' OR 'N-terminal pro-BNP' #4 ('crossover procedure'.de OR 'double-blind procedure'.de OR 'randomized controlled trial'.de OR 'single-blind procedure'.de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/I over* OR placebo* OR doubl* OR singl* NEAR/I blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de.ab.ti) #1 AND #2 AND #3 AND #4	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 1398 Busca: Results -> Mapping: Map to preferred term in Entree + search also as free text in all fields + explode using narrower Entree terms + search as broadly as possible -> Filtro ECR – Embase
SCOPUS	"Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "HF" AND "Electric Stimulation Therapy" OR "Therapeutic Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulation" OR "Neuromuscular Stimulation" OR "Neuromuscular electrical stimulation" OR nmes OR electromyostimulation OR electrostimulation OR "Therapeutic Electric Stimulation" OR "Electrical Stimulation Therapy" OR electrotherapy OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electric Stimulation" OR "Percutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation" OR fes AND biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR biomarker OR "Immune Markers" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Immunologic Marker" OR "Serum Markers" OR "Serum Marker" OR	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 138

	"Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Biochemical Marker" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR cytokines OR "Inflammatory markers" OR "Inflammation mediators" OR "Inflammation mediator" OR "Inflammation" OR "Acute phase proteins" OR "C-Reactive Protein" OR interleukin OR interleukins OR il-6 OR il-8 OR il-10 OR "Tumor necrosis factor alpha" OR "Creatine Kinase" OR "Lactate dehydrogenase" OR "Blood lactate" OR "NT-proBNP" OR "N-terminal pro-BNP" AND (randomized AND controlled AND trial) OR (controlled AND clinical AND trial) OR (comparative AND study) OR (clinical AND trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug AND therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups) (TITLE-ABS-KEY("Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR hf) AND TITLE-ABS-KEY("Electric Stimulation Therapy" OR "Therapeutic Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulation" OR "Neuromuscular Stimulation" OR "Neuromuscular electrical stimulation" OR nmes OR electromyostimulation OR electrostimulation OR "Therapeutic Electric Stimulation" OR "Electrical Stimulation Therapy" OR electrotherapy OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electric Stimulation" OR "Percutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation" OR fes) AND TITLE-ABS-KEY(biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR "Biologic Markers" OR biomarker OR "Immune Markers" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Immunologic Marker" OR "Serum Markers" OR "Serum Marker" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR cytokines OR "Inflammatory markers" OR "Inflammation mediators" OR "Inflammation mediator" OR "Inflammation" OR "Inflammation" OR "Acute phase proteins" OR "C-Reactive Protein" OR "C Reactive Protein" OR interleukin OR interleukins OR il-6 OR il-8 OR il-10 OR "Tumor necrosis factor alpha" OR "Creatine Kinase" OR "Lactate dehydrogenase" OR "Blood lactate" OR "NT-proBNP" OR "N-terminal pro-BNP") AND TITLE-ABS-KEY((randomized AND controlled AND trial) OR (controlled AND clinical AND trial) OR (comparative AND study) OR (clinical AND trial) OR (placebo) OR (drug AND therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups)))		Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 88 Busca: busca avançada
WEB OF SCIENCE	(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (HF) AND		

	(Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NTES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation) AND (Biomarkers) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (Interleukin-6) OR (Tumor necrosis factor alpha) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP) AND (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (comparative study) OR (clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups) ((ALL=(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (HF))) AND ALL=((Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NTES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation))) AND ALL=((Biomarkers) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (Interleukin-6) OR (Tumor necrosis factor alpha) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP))) AND ALL=((randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (comparative study) OR (clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups))	
PEDRO	Abstract & title: " heart failure " " cardiac failure " " heart decompensation " " congestive heart failure " *biomarkers* " immune markers " " NT-proBNP " " N-terminal pro-BNP " Therapy: electrotherapies, heat, cold Method: clinical trial No limits Match all search terms (AND)	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 75 Busca: busca avançada
GOOGLE SCHOLAR	(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Right Sided Heart Failure) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (Left-Sided Heart Failure) OR (HF) AND (Electric Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular Stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NTES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation) OR (Therapeutic Electric Stimulation) OR (Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrotherapy) OR (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electric Stimulation) OR (Percutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) OR (FES) AND (Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Biologic Marker) OR (Biologic Markers) OR (Biologic Markers) OR (Biomarker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Immune Marker) OR (Immunologic Marker) OR (Serum Markers)	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 100 primeiros

	OR (Serum Marker) OR (Clinical Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Biochemical Markers) OR (Laboratory Markers) OR (Laboratory Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammatory marker) OR (Inflammation mediators) OR (Inflammation mediator) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (C Reactive Protein) OR Interleukin OR Interleukins OR (IL) OR (IL-6) OR (IL-8) OR (IL-10) OR (Tumor necrosis factor alpha) OR (TNF-α) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP)	
ClinicalTrials.gov	Condition/disease: "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR HF Other terms: Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biologic Markers" OR "Serum Biomarker" OR "Immune Markers" OR "Immunologic Markers" OR "Immunologic Marker" OR "Serum Markers" OR "Serum Marker" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR Cytokines OR "Inflammatory markers" OR "Inflammation marker" OR "Inflammation mediators" OR "Inflammation mediator" OR "Acute phase proteins" OR "C-Reactive Protein" OR "C Reactive Protein" OR Interleukin OR Interleukins OR IL OR IL-6 OR IL-8 OR IL-10 OR "Tumor necrosis factor alpha" OR TNF-α OR "Creatine Kinase" OR "Lactate dehydrogenase" OR "Blood lactate" OR "NT-proBNP" OR "N-terminal pro-BNP" Intervention/treatment: "Electric Stimulation Therapy" OR "Therapeutic Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulation" OR "Neuromuscular Stimulation" OR "Neuromuscular electrical stimulation" OR NMES OR Electromyostimulation OR Electrostimulation OR "Therapeutic Electric Stimulation" OR "Electrical Stimulation Therapy" OR Electrotherapy OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electric Stimulation" OR "Percutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation" OR FES	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 1 Busca: filtro - estudos de intervenção/ com resultados
ProQuest (PQDT)	(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (HF) (Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation) (Biomarkers) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (Interleukin-6) OR (Tumor necrosis factor alpha) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP) (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (comparative study) OR (clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups) ((TS=(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (HF))) AND TS=(Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation))) AND TS=(Biomarkers) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (Interleukin-6) OR (Tumor necrosis	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 4 Busca: Via Web of Science, busca avançada

	factor alpha) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP))) AND TS=((randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (comparative study) OR (clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups))	
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)	(Heart Failure) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Right Sided Heart Failure) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (Left-Sided Heart Failure) OR (Left Sided Heart Failure) OR (HF) AND (Electric Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular Stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation) OR (Therapeutic Electric Stimulation) OR (Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrotherapy) OR (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electric Stimulation) OR (Percutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) OR (FES) AND (Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Biologic Marker) OR (Biological Markers) OR (Biologic Markers) OR (Biomarker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Immune Marker) OR (Immunologic Marker) OR (Serum Markers) OR (Serum Marker) OR (Clinical Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Biochemical Markers) OR (Laboratory Markers) OR (Laboratory Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammatory marker) OR (Inflammation mediators) OR (Inflammation mediator) OR (Inflammation) OR (Acute phase proteins) OR (C-Reactive Protein) OR (C Reactive Protein) OR Interleukin OR Interleukins OR (IL) OR (IL-6) OR (IL-8) OR (IL-10) OR (Tumor necrosis factor alpha) OR (TNF-α) OR (Creatine Kinase) OR (Lactate dehydrogenase) OR (Blood lactate) OR (NT-proBNP) OR (N-terminal pro-BNP) AND (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (comparative study) OR (clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR (groups)	Data da busca: 08/11/2024 Resultado da busca: 44 Busca: busca avançada

ANEXO A

Comprovante de submissão do artigo

Clinical Rehabilitation

Home

Author

Review

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Clinical Rehabilitation

Manuscript ID

CRE-2025-16374

Title

IMPACT OF NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION ON LEVELS OF INFLAMMATORY AND CARDIAC MARKERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Authors

Trindade, MAÍRA ÁVILA FONTES TRINDADE
Ribeiro de Goes Marques, Cleidinaldo
de Oliveira Santos, Amanda
Cardoso Santos, Matheus
Ramos Silva, Erika

Date Submitted

13-Feb-2025

© Clarivate | © ScholarOne, Inc., 2025. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

@Clarivate for Academia & Government | System Requirements | Privacy Statement | Terms of Use | Definições de cookies | Accessibility