



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

**AMANDA DE OLIVEIRA SANTOS**

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR SOBRE**  
**MARCADORES BIOLÓGICOS DE PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO**  
**SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**LAGARTO**

**2024**

**AMANDA DE OLIVEIRA SANTOS**

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR SOBRE  
MARCADORES BIOLÓGICOS DE PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, da Universidade Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Érika Ramos Silva

**Linha de pesquisa:** Pesquisa Clínica Avançada

LAGARTO

2024

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

Santos, Amanda de Oliveira  
S237i      Impacto da estimulação elétrica neuromuscular sobre  
marcadores biológicos de pacientes críticos: uma revisão  
sistemática com metanálise / Amanda de Oliveira Santos ;  
orientadora Érika Ramos Silva. – Lagarto, SE, 2024.  
68 f. ; il.

Dissertação (mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) –  
Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Doenças neuromusculares. 2. Estimulação elétrica. 3.  
Marcadores biológicos. 4. Pacientes. 5. Cuidados críticos. I. Silva,  
Érika Ramos, orient. II. Título.

CDU 615.8



### APÊNDICE 3

#### INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 02/2024/PPGCAS

#### ATA DE DEFESA DO PROJETO DE DISSERTAÇÃO DO DISCENTE

No dia 31 de maio de 2024, às 09:00 horas, reuniu-se banca examinadora presidida pelo Prof (a). Dr (a). Erika Ramos Silva (orientador) e constituída ainda pelo Prof(a). Dr(a). Patricia Silva Tofani (examinador I) e Prof.Dr. Carlos José Oliveira de Matos (examinador II), para o exame de Defesa de Dissertação de Mestrado do(a) discente Amanda de Oliveira Santos, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, com o título: Impacto Da Estimulação Elétrica Neuromuscular Sobre Marcadores Biológicos De Pacientes Críticos: Uma Revisão Sistemática Com Metanálise. Após a apresentação e arguição, a banca reuniu-se em separado para avaliação e teceu as seguintes considerações:

---

---

---

Necessidade de realizar pequenos ajustes na Revisão de Literatura e discussão.

Por todos estes aspectos o projeto de dissertação foi considerado:

- (X) APROVADO com pequenas modificações. Pode ser levada à publicação após pequenas correções que não alteram o conteúdo do trabalho.
- ( ) APROVADO com substanciais modificações. Pode ser levada à publicação com revisão substancial no conteúdo científico do material ora apresentado.
- ( ) REPROVADO. O trabalho apresentado não tem condições de ser aprovado.

De acordo com as exigências regimentais, o candidato deverá obedecer às observações e sugestões da banca examinadora. E, para constar, lavrou-se a presente ata que foi lida e assinada por todos os membros da banca examinadora.

Lagarto/SE, 31/05/2024

---

Presidente

---

Examinador I

---

Examinador II

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus pela sabedoria, saúde e força para que os desafios fossem superados durante essa trajetória. Sem Ele jamais estaria aqui.

A conclusão dessa dissertação também foi possível graças ao apoio e incentivo de muitas pessoas.

Ao meu pai Alberto (*in memorian*), desde a minha infância até onde estive entre nós, nunca deixou de aconselhar e me impulsionar no caminho da educação como base para uma vida de realização e conquistas. A ele dedico todas as minhas vitórias.

À minha mãe Adelmiene, pelo cuidado, carinho, preocupação e amor. Sua presença que sempre vem acompanhada de muita alegria e motivação trouxeram muita positividade, mesmo nos dias mais cansativos. Não conseguiria sem você.

Aos meus irmãos Mileise e Vinícius e demais familiares, por acreditarem e apoiarem meus esforços.

Ao meu esposo Matheus, por toda paciência, compreensão, apoio, incentivo, ajuda em todos os momentos que precisei. Nada que eu escreva aqui expressa o quanto sou grata por ter tido você comigo do início ao fim desse sonho. Te amo!

À minha orientadora Dra Érika Ramos pela orientação e suporte oferecido a cada etapa da pesquisa. Sua experiência e direcionamento foram muito necessários e úteis para que finalizássemos com satisfação o trabalho.

À banca composta por Dr Carlos José e Dra Patrícia Tofani pelas ricas considerações. Não poderia deixar de agradecer também a Dra Fernanda Oliveira e Dr André Barreto por estarem nos seminários e sempre colaborarem no desenvolvimento do projeto.

À Danielle pela imensa participação na pesquisa. Sempre solícita e ágil nas tarefas que tínhamos que cumprir. Sinto extrema gratidão.

Aos amigos, Maíra, Rafaella, Ianael, Gabriel, Clei, Rayle, Débora, Gabi, Silvinha e Tainá. Amo todos vocês. Porém, ressalto a importância de Rayle e Rafa nessa jornada. Me ouviram, acolheram, abraçaram e aconselharam bastante, tornando tudo demasiadamente mais leve. Todos os momentos com vocês acima citados aqueceram meu coração e aliviaram boa parte do estresse inevitável que um mestrado possui.

As colegas Jane, por auxiliar no início da construção do projeto e sanar dúvidas, e assim como Karen, facilitar minha rotina de trabalho para que eu pudesse cumprir o cronograma das minhas disciplinas. Atitudes simples, mas por mim valorizadas.

Por fim, agradeço à UFS e PPGCAS pelo suporte que viabilizou a pesquisa.

A todos, meu sincero agradecimento.

## RESUMO

### **Impacto Da Estimulação Elétrica Neuromuscular Sobre Marcadores Biológicos De Pacientes Críticos: Uma Revisão Sistemática Com Metanálise, SANTOS, A. O., Lagarto/SE, 2024.**

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) objetiva preservar ou restaurar a função neuromuscular após um período de desuso, sendo importante recurso para pacientes críticos, internos em unidades de terapia intensiva. Entretanto, é necessário esclarecer sobre seus efeitos nos marcadores inflamatórios e segurança quando utilizado nesse perfil de paciente. A pesquisa tem como objetivo analisar o nível de evidências científicas sobre o impacto da EENM sobre marcadores biológicos de pacientes críticos, constatando quais marcadores podem refletir maior segurança fisiológica do paciente submetido a EENM. Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs), seguindo os critérios de recomendações PRISMA (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols*) e foi registrada na base de registros PROSPERO (CRD42023424413). A busca foi realizada por meio de uma estratégia de busca elaborada, nas bases de dados *PubMed*, *EMBASE*, *Web of Science*, *Scopus*, *Pedro*, *CENTRAL*, *Google Scholar*, sem limite de tempo de publicação ou de idioma, além de busca manual por referências. Foram incluídos ECRs que comparam EENM vs. grupo controle analisando seu impacto sobre marcadores biológicos. A avaliação do risco de viés foi analisada pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* e a avaliação da evidência por meio da classificação GRADE. Ao final da busca foram analisados 10. As metanálises demonstraram redução significativa do SMD% nos níveis séricos de PCR [SMD: -0,74 (-1,09, -0,4),  $p < 0,0001$ ] e um aumento nos níveis de IL-10 [SMD: +0,6 (0,11, 1,08),  $p = 0,02$ ] no efeito agudo. A evidência disponível sugere que a EENM pode ser capaz de provocar alterações no perfil inflamatório de pacientes críticos, mantendo segurança fisiológica após sua aplicação.

**Descritores:** Cuidados Críticos; Unidade de Terapia Intensiva; Doença Crítica; Hospitalização; Estimulação Elétrica; Biomarcadores; Revisão Sistemática; Metanálise.

## **ABSTRACT**

### **Impact Of Neuromuscular Electrical Stimulation On Biological Markers In Critically Ill Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis, SANTOS, A. O., Lagarto/SE, 2024.**

Patients admitted to intensive care units commonly require intensive care and may face mobility restrictions. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) aims to preserve or restore neuromuscular function after a period of disuse. Nonetheless, there remains a necessity to further elucidate its impact on inflammatory markers and the safety profile of this therapeutic approach. The research aims to analyze the scientific evidence regarding the impact of NMES on biomarkers in critically ill patients and to identify biomarkers that may reflect greater physiological safety in patients undergoing NMES. This is a systematic review with a meta-analysis of randomized clinical trials, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) recommendations and registered in the PROSPERO database (CRD42023424413). The search was conducted through a carefully crafted search strategy in the PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, Pedro, CENTRAL, Google Scholar databases, with no time or language restrictions, in addition to a manual search for references. Randomized clinical trials comparing NMES vs. control group and analyzing its impact on biological markers were included. The risk of bias assessment will be analyzed using the Cochrane Risk of Bias Tool, and evidence evaluation will be done through the GRADE classification. The search identified 10 articles reporting outcomes on biomarkers in critical patients after NMES use. The meta-analyses showed a significant decrease in the SMD% in serum levels of PCR [SMD: -0.74 (-1.09, -0.4),  $p < 0.0001$ ] and an increase in IL-10 levels [SMD: +0.6 (0.11, 1.08),  $p = 0.02$ ] in the acute effect. The available evidence suggests that NMES is a therapeutic modality capable of inducing changes in the inflammatory profile of critical patients and maintaining physiological safety in its application.

**Keyword:** Critical Care; Intensive Care Unit; Critical Illness; Hospitalization; Electric Stimulation; Biomarkers; Systematic Review; Meta-analysis

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Resposta imunológica na sepse ao longo do tempo.....                                                                                  | 20 |
| <b>Figura 2</b> - Cinética das citocinas na sepse.....                                                                                                  | 21 |
| <b>Figura 3</b> - Ilustração da estimulação elétrica neuromuscular em músculo quadríceps.....                                                           | 27 |
| <b>Figura 4</b> – Fluxograma PRISMA elaborado pela autora.....                                                                                          | 35 |
| <b>Figura 5</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle na IL-10.....                                                                   | 44 |
| <b>Figura 6</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle no PCR.....                                                                     | 44 |
| <b>Figura 7</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle na TNF- $\alpha$ .....                                                          | 45 |
| <b>Figura 8</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle no IGF-1.....                                                                   | 45 |
| <b>Figura 9</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle no IFN- $\gamma$ .....                                                          | 45 |
| <b>Figura 10</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle no IL-6.....                                                                   | 46 |
| <b>Figura 11</b> - <i>Forest Plot</i> sobre o efeito da EENM vs Controle no Lactato.....                                                                | 46 |
| <b>Figura 12</b> - Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentadas como percentagens em todos os estudos incluídos..... | 47 |
| <b>Figura 13</b> - Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.....                                    | 47 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Escala de avaliação da qualidade das contrações musculares evocadas por estimulação elétrica neuromuscular..... | 27 |
| <b>Tabela 2</b> - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....                                               | 38 |
| <b>Tabela 3</b> - Protocolos de EENM dos estudos incluídos na revisão sistemática.....                                            | 41 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                             |                                                                |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| AST                         | Aspartato Transaminase                                         |
| ASHT                        | <i>American Society of Hand Therapists</i>                     |
| AIDS                        | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>                      |
| BCAA                        | <i>Branched-chain amino acids</i>                              |
| BDNF                        | <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>                       |
| CK                          | Creatina Kinase                                                |
| CPK                         | Creatina Fosfoquinase                                          |
| DHL                         | Desidrogenase Láctica                                          |
| DeCS                        | Descritores em Ciências da Saúde                               |
| DPOC                        | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                             |
| EAA                         | Aminoácidos essenciais                                         |
| ECR                         | Ensaio Clínico Randomizado                                     |
| EENM                        | Estimulação Elétrica Neuromuscular                             |
| ERO                         | Espécies Reativas de Oxigênio                                  |
| FMA-UTI<br>Intensiva        | Fraqueza Muscular Adquirida na Unidade de Terapia              |
| FPP                         | Força de Preensão Palmar                                       |
| GDF-15                      | Fator de Crescimento e Diferenciação celular- 15               |
| GH                          | <i>Growth Hormone</i>                                          |
| GRADE<br><i>Evaluations</i> | <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and</i> |
| ICC                         | Insuficiência Cardíaca Congestiva                              |
| IC                          | Insuficiência Cardíaca                                         |
| IGF-1                       | <i>Insulin-like growth factor 1</i>                            |
| IL                          | Interleucina                                                   |
| IFN- $\gamma$               | Interferon- $\gamma$                                           |
| LP                          | Largura de pulso                                               |
| LDH                         | Lactato Desidrogenase                                          |
| MB                          | Mioglobina                                                     |
| MGF                         | <i>Mechano-growth factor</i>                                   |

|                                     |                                                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| MHC1                                | Complexo principal de histocompatibilidade                       |
| MRC                                 | <i>Medical Resourch Council</i>                                  |
| MyHC                                | Myosin heavy chain                                               |
| PCR                                 | Proteína C Reativa                                               |
| PRISMA<br><i>analysis protocols</i> | <i>Preferred reporting items for systematic review and meta-</i> |
| PROSPERO                            | <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>  |
| PT                                  | Tempo de protrombina                                             |
| RevMan                              | <i>Review Manager</i>                                            |
| SRIS                                | Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica                      |
| sTNFR                               | Receptor solúvel de TNF                                          |
| SvcO2                               | Saturação Venosa Central de Oxigênio                             |
| TGE                                 | Fatores de transformação de crescimento                          |
| TNF- $\alpha$                       | Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$                               |
| UTI                                 | Unidade de Terapia Intensiva                                     |
| VMI                                 | Ventilação Mecânica Invasiva                                     |

## SUMÁRIO

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                    | <b>14</b> |
| <b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>                        | <b>16</b> |
| 2.1 DISFUNÇÃO MUSCULAR EM PACIENTES CRÍTICOS.....           | 16        |
| 2.2 FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA NA UTI.....                 | 17        |
| 2.3 MARCADORES BIOLÓGICOS NA DISFUNÇÃO MUSCULAR.....        | 19        |
| 2.4 ELETROESTIMULAÇÃO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....       | 24        |
| <b>2.4.1 Impacto da EENM em marcadores biológicos .....</b> | <b>28</b> |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                                   | <b>30</b> |
| 3.1 GERAL .....                                             | 30        |
| 3.2 ESPECÍFICOS.....                                        | 30        |
| <b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                         | <b>31</b> |
| 4.1 TIPO DE ESTUDO .....                                    | 31        |
| 4.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA .....                            | 31        |
| 4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....                               | 31        |
| 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....                  | 32        |
| 4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS .....           | 33        |
| 4.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS .....                          | 33        |
| 4.7 AVALIAÇÃO DA EVIDÊNCIA .....                            | 34        |
| 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                | 34        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>                                  | <b>35</b> |
| 5.1 RESULTADOS DA BUSCA .....                               | 35        |
| 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS .....                       | 36        |
| 5.3 INTERVENÇÃO.....                                        | 36        |
| 5.4 DESFECHOS .....                                         | 42        |
| 5.5. RESULTADOS DAS METANÁLISES.....                        | 43        |
| <b>5.5.1 IL-10 .....</b>                                    | <b>43</b> |
| <b>5.5.2 PCR .....</b>                                      | <b>44</b> |
| <b>5.5.3 TNF-A .....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>5.5.4 IGF-1 .....</b>                                    | <b>45</b> |
| <b>5.5.5 IFN-<math>\gamma</math>.....</b>                   | <b>45</b> |
| <b>5.5.6 IL-6 .....</b>                                     | <b>46</b> |
| <b>5.5.7 LACTATO .....</b>                                  | <b>46</b> |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 5.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ..... | 46        |
| 5.7. ANÁLISE DO SISTEMA GRADE.....    | 48        |
| <b>6. DISCUSSÃO .....</b>             | <b>49</b> |
| <b>7. CONCLUSÃO .....</b>             | <b>55</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>               | <b>56</b> |
| <b>APÊNDICE A .....</b>               | <b>64</b> |
| <b>APÊNDICE B.....</b>                | <b>70</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) demandam de cuidados intensivos, enfrentam restrições de mobilidade e podem necessitar de suportes avançados de vida (BALKE et al., 2022). Mediante o repouso prolongado, podem evoluir para Fraqueza Muscular Adquirida na UTI (FMA-UTI), a qual ocorre a partir de 24h e continua de forma progressiva (TIPPING et al., 2017).

Tipicamente, a FMA-UTI manifesta-se de forma generalizada, bilateral e simétrica, afetando principalmente os músculos periféricos e respiratórios. Essa condição é observada em 30 a 50% dos pacientes críticos, com incidência de até 67% naqueles diagnosticados com sepse (FAN et al., 2014). De causa multifatorial, além do imobilismo, esta pode ser agravada pelo uso da Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), sedação, bloqueador neuromuscular, corticoesteróides, antibióticos, estados hiperglicêmicos e inflamação (KRESS; HALL, 2014; WINKELMAN, 2004).

A associação entre inflamação e inatividade representa um desafio significativo para os que prestam assistência aos pacientes na UTI. Níveis sistêmicos elevados de citocinas e ativação de células endoteliais podem levar à uma deficiência na oxigenação do tecido muscular e nervoso, causando danos significativos (WITTEVEEN et al., 2014). Desta forma, o desenvolvimento da fraqueza muscular pode estar associado ao grau de ativação do processo inflamatório (WITTEVEEN et al., 2017).

Apesar de não haver um limiar claro que defina quando o paciente irá desenvolver essa condição, o estudo realizado por Witteveen et al. (2017) em indivíduos submetidos à ventilação mecânica aponta uma forte associação entre a fraqueza muscular e o aumento nos níveis de interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10) e fractalquina (*odds ratio*, 1.35 [95% CI, 1.18–1.55]), levantando à hipótese de que eles seriam causadores da fraqueza muscular e não consequência da mesma.

Assim como as interleucinas, o estresse oxidativo também atua no processo fisiopatológico da degradação muscular de pacientes críticos. Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) fornecem peroxidação lipídica, levando à liberação de toxinas e derivados do ácido araquidônico que danificam as membranas celulares dos miócitos. Estudos sugerem que a interação entre EROs e citocinas, como TNF- $\alpha$ , aceleram a degradação muscular e provocam a fraqueza (REID; LI, 2001).

Pesquisadores relatam que o uso da mobilização precoce provoca um impacto positivo na preservação da força e massa muscular ao estimularem a produção de citocinas anti-inflamatórias (AMIDEI; SOLE, 2013). Porém, uma das limitações para a prática da mobilização precoce é a possibilidade do indivíduo estar impedido de cooperar na realização dos exercícios ativos ou ativo-resistidos, essenciais para manutenção ou aumento da força muscular. Sabe-se que a contração muscular de um exercício voluntário, dinâmico ou de corpo inteiro provoca mudanças em diversos tecidos, órgãos e células, podendo ser uma delas a secreção de miocinas (HAWLEY et al., 2014; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Logo, a Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) pode ser indicada (ZAYED et al., 2020). Segundo Wahl et al. (2015), a contração muscular provocada pela induzida pela EENM, induz os músculos a secretarem citocinas, contribuindo para ganho de massa muscular e tensão dos músculos esqueléticos.

A EENM consiste na aplicação de estímulos à musculatura esquelética a fim de promover contração muscular, recuperando massa e força muscular após períodos de imobilização prolongada (CHEN et al., 2019). Essa terapia tem demonstrado benefícios em pacientes internados na UTI, em ambiente hospitalar (KATSOGIANNI et al., 2019), no pós-operatório de cirurgia cardíaca (FISCHER et al., 2016), ou afecções progressivamente incapacitantes como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (ALVES et al., 2022) e Insuficiência Cardíaca (IC) (GROEHS et al., 2016).

Apesar do seu impacto positivo, sua aplicação em pacientes críticos ainda não é uma rotina na prática fisioterapêutica, seja por falta de definição de protocolos, limitados conhecimentos técnicos ou pela ausência do equipamento necessário para sua aplicação (SEPÚLVEDA-JOFRÉ et al., 2021; SILVA et al., 2017). Aspectos técnicos, como o tipo de protocolo aplicado, diferenças na impedância decorrentes de edema ou massa de gordura, e a proporção entre eletrodo e músculo, além de efeitos adversos, podem influenciar na resposta contrátil da EENM (GRUNOW et al., 2019). A segurança de uma intervenção pode ser indicada por meio de avaliações metabólicas, hemodinâmicas, ventilatórias, inflamatórias, de tecidos e músculos (LAGO et al., 2022).

Alguns estudos tem avaliado o impacto da EENM em marcadores biológicos de pacientes na UTI, entretanto há necessidade de maior esclarecimento sobre os impactos dessa modalidade de tratamento. Até esse momento, não havia na literatura, revisão sistemática com metanálise que elucidasse os efeitos da EENM sobre marcadores inflamatórios de pacientes críticos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DISFUNÇÃO MUSCULAR EM PACIENTES CRÍTICOS.

A decomposição das proteínas músculo-esqueléticas é condição comum nos estágios avançados das doenças crônicas e durante estados prolongados de imobilidade. Isso acarreta em perda no fornecimento de energia para funções metabólicas vitais, redução de massa muscular em diferentes graus e, em alguns indivíduos, a polineuromiopia. Quando a fraqueza muscular e a fadiga estão instaladas, prejuízos são observados, como: limitação para realização de exercícios, retardo no processo de extubação, aumento no tempo de internação na UTI e diminuição na mobilidade e aptidão para independência (NUSSBAUM et al., 2017).

Da mesma forma, idosos com múltiplas condições crônicas quando apresentam alterações agudas geralmente cursam com declínios funcionais, danos a órgãos vitais e sinais vitais instáveis. Sabe-se que doenças agudas e hospitalizações são fortes fatores de risco para redução de funcionalidade, e esta incapacidade somada à internação tem sido relacionada aos piores desfechos clínicos e retardos na recuperação pós-alta em pacientes idosos (HUANG et al., 2021).

Nas UTI's frequentemente há necessidade de modalidades terapêuticas invasivas como ventilação mecânica, suporte circulatório e o uso de agentes sedativos, bloqueadores neuromusculares, corticosteroides ou certos antibióticos. Nesses casos há prolongamento da internação com negativo impacto sobre a massa e força muscular. A redução de atividade física somada à imobilização e restrição ao leito aumentam o catabolismo muscular e diminuem a síntese proteica muscular e da massa muscular (SEGBERG et al., 2014).

Nesse contexto de hospitalização, destaca-se o desenvolvimento da Fraqueza Muscular do Paciente Crítico que acomete até 50% dos adultos, já nos primeiros dias da internação na UTI (AIDA FIELD-RIDLEY et al., 2017). Devido a esse grande impacto no doente agudo, pesquisadores da saúde tem dedicado uma área de pesquisa somente para a Fraqueza Muscular Adquirida na Unidade de Terapia Intensiva (FMA-UTI) (SCHWEICKERT; HALL, 2007).

## 2.2 FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA NA UTI

Pacientes críticos são admitidos na unidade de terapia intensiva afim de monitorar e estabilizar adequadamente as respostas fisiológicas à doença, garantindo manutenção ou retomada das funções vitais como ventilação, oxigenação e metabolismo corporal. No entanto, diversos fatores, como instabilidade hemodinâmica, alteração do sono, presença de dispositivos invasivos, suporte ventilatório e uso sedação nesses indivíduos, podem limitar a sua mobilização (DOIRON; HOFFMANN; BELLER, 2018).

Dada a redução de mobilidade durante o repouso no leito, indivíduos internados em UTI tornam-se sujeitos a danos em diversos sistemas, especialmente o muscular, ocasionando o desenvolvimento da FMA-UTI (SCHUJMAN et al., 2020). A FMA-UTI é definida pela *American Thoracic Society* como uma síndrome de fraqueza generalizada dos membros que se desenvolve enquanto o paciente está gravemente doente e para a qual não há outra explicação além da própria doença (FAN et al., 2014; HERMANS; VAN DEN BERGHE, 2015).

Essa condição trata-se de um fenômeno caracterizado por severa degradação de proteínas musculares, alterações metabólicas, depleção bioenergética e disfunção na contratilidade das fibras musculares com ou sem neuropatia periférica (BATT; HERRIDGE; DOS SANTOS, 2019). Também observa-se uma redução na área de secção transversa do miócito acompanhada por uma redução no conteúdo proteico de miosina lenta e rápida do 5º ao 15º dia após a admissão na UTI, resultando em atrofia muscular (SCHEFOLD et al., 2020).

Além disso, a FMA-UTI foi associada a piores desfechos como ventilação mecânica prolongada, elevado tempo de internação na UTI e no hospital e aumento da mortalidade, havendo um círculo vicioso com perpetuação dessa realidade (ZHANG et al., 2021). Os resultados funcionais são diversos, enquanto alguns indivíduos experimentam a total recuperação, outros podem sofrer com a fraqueza persistente, impactando em limitações funcionais, diminuição possibilidade de retorno ao emprego e comprometendo a qualidade de vida (LAD et al., 2020).

No entanto, ainda não há um método padrão ouro para diagnóstico precoce da FMA-UTI. Para os pacientes inconscientes ou não cooperativos, podem ser realizadas técnicas não voluntárias através de equipamentos como eletromiografia, avaliações eletrofisiológicas (estudos de condução nervosa), exame físico e técnicas de imagem com ultrassonografia

(LAD et al., 2020). Vale ressaltar que a ultrassonografia é a mais comumente utilizada para avaliar massa e qualidade muscular, embora sua interpretação seja altamente dependente do avaliador (FIGUEIREDO et al., 2023). Apesar desses testes neurofisiológicos serem opções eficazes para avaliação, a equipe de assistência deve tanto dispor desses equipamentos quanto deter conhecimento técnico específico sobre como utilizá-los e interpretá-los.

Por outro lado, o exame clínico de força possui vantagens como a realização a beira do leito e aplicação pela maioria dos profissionais. Nesse tipo de avaliação, a técnica mais amplamente utilizada é a *Medical Research Council* (MRC) (ALI et al., 2008).

Essa escala consiste na avaliação de seis pares de músculos de forma bilateral, estando eles envolvidos nos movimentos de extensão do punho, flexão do antebraço, abdução do ombro, dorsiflexão do pé, extensão do joelho e flexão da coxa (HERMANS et al., 2012). É possível realizar a análise através da escala que vai de 0 a 5, em que o grau 0 indica ausência de contração muscular e o grau 5 representa a máxima força muscular (CANELHAS et al., 2022). A soma da pontuação varia de 0 a 60, enquanto um total <48 revela o diagnóstico de fraqueza muscular (HERMANS; VAN DEN BERGHE, 2015).

Um método confiável, validado no leito do paciente e frequentemente usado entre as medidas de força muscular voluntária para determinar a função muscular global é o Teste de Força de Preensão Palmar (FPP). A FPP é obtida por meio do dinamômetro manual digital portátil de preensão palmar seguindo as instruções da *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (MALHOTRA et al., 2016; OHARA et al., 2014).

As recomendações da ASHT são: em sedestação, com os pés apoiados, ombro aduzido, braços sem apoio com cotovelo flexionado a 90° e antebraço neutro, o indivíduo deverá realizar uma contração isométrica voluntária máxima palmar do membro dominante em torno da manopla após instruções e comando verbal “VAI”, sem incentivos durante procedimento (OHARA et al., 2014).

A manobra deverá ser realizada três vezes durante 3 segundos com intervalo de um minuto entre elas, os resultados são registrados em quilogramas força numa tabela onde será calculada a média das tentativas, sendo considerado o valor mais alto alcançado (OHARA et al., 2014). O valor limite para a FPP em pacientes críticos é definido como <11 kg de força para homens e <7 kg de força para mulheres (ALI et al., 2008; OHARA et al., 2014).

Desvantagens presentes no âmbito de avaliação de força por exame físico incluem o fato de requerer que o paciente esteja acordado, cooperativo e compreendendo as instruções do avaliador. Logo, para aqueles em uso de sedação, em quadro de *delirium*, inconscientes e não cooperativos esse diagnóstico fica impossibilitado ou acontece de forma tardia (ALI et al., 2008).

Além das abordagens citadas anteriormente, a avaliação de biomarcadores também é mencionada como auxiliar no diagnóstico precoce da FMA-UTI. Porém, até o momento, os marcadores biológicos da FMA-UTI foram pouco investigados (WIESKE et al., 2014). Quando analisados, houve uma relação entre músculos e marcadores inflamatórios. Entre eles, destacam-se as citocinas inflamatórias (ITO et al., 2021).

### 2.3 MARCADORES BIOLÓGICOS NA DISFUNÇÃO MUSCULAR

No sistema imunológico, as citocinas são consideradas pequenas moléculas biologicamente ativas que desempenham papel fundamental na complexa rede reguladora da inflamação e da resposta imune inata e adaptada. Essas moléculas incluem Interleucinas (IL), Fatores de Necrose Tumoral ou Tecidual (TNF), interferons, quimiocinas, eritropoetina, fatores estimuladores de colônias, fatores de transformação de crescimento (TGE) e linfotoxinas. Há diversas citocinas, que atuam local ou sistemicamente, em diferentes tempos, que podem ser liberadas por diferentes vias e que assumem propriedades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias (DE MARIA; MIRANDA, 2020; WINKELMAN, 2004).

Por meio de variadas, complexas e inter-relacionadas vias, o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias contribui para a disfunção muscular. Essa disfunção é estabelecida e perpetuada ao longo de dias ou semanas e é caracterizada pela perda proteica dos miócitos; ativação de cascatas inflamatórias e de sinalização que geram lesão oxidativa; impedância da sinalização do receptor de insulina nos músculos, o que leva à redução da oferta do substrato energético e limita o crescimento e reparo das fibras musculares (WINKELMAN, 2004).

A depender das condições de doença que afetem o paciente e a virulência dos patógenos, a magnitude da resposta imunológica irá variar (Figura 1). Por exemplo, estudos recentes indicam que na fase inicial da sepse tanto respostas pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias são ativadas, porém as pró-inflamatórias são predominantes. Na fase inicial pró-inflamatória, a mortalidade é mediada principalmente pela tempestade de citocinas,

enquanto na posterior, com resposta anti-inflamatória, as mortes são mais justificadas por falha no controle dos patógenos (HOTCHKISS et al., 2009).

Por exemplo, o Interferon tipo I (IFN tipo I) é produzido por qualquer tipo de célula, a partir do seu contágio. É um agente que tem primeira ação parácrina, atuando em regiões circunvizinhas à infectada, impedindo a replicação viral. Como sua capacidade de produção é definida geneticamente, naquelas pessoas com inadequada produção e ação de IFN tipo I a resposta imunológica local será limitada e o IFN tipo I passará a ter ação sistêmica (autócrina) estimulando expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MCH1).

Em uma sepse, por exemplo, na imunidade inata, os macrófagos secretam citocinas como  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-6 e IL-12. O  $TNF\alpha$  e a IL-1, ambas pró-inflamatórias, agem no hipotálamo, gerando febre sendo que a IL-6 agirá no fígado ocasionando glicogenólise, gliconeogênese e estimulando a liberação da PCR (Proteína C Reativa). Após algum tempo, há o aumento da IL-10 como um mecanismos de reparação e compensação afim de reduzir a resposta pró-inflamatória através do seu papel de antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) e receptor solúvel de TNF (sTNFR) (Figura 2) (STEELAND; LIBERT; VANDENBROUCKE, 2018).

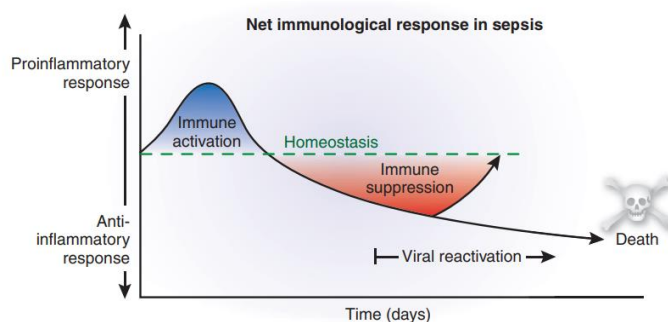


Figura 1: Resposta imunológica na sepse ao longo do tempo.  
Fonte: HOTCHKISS et al. (2009)

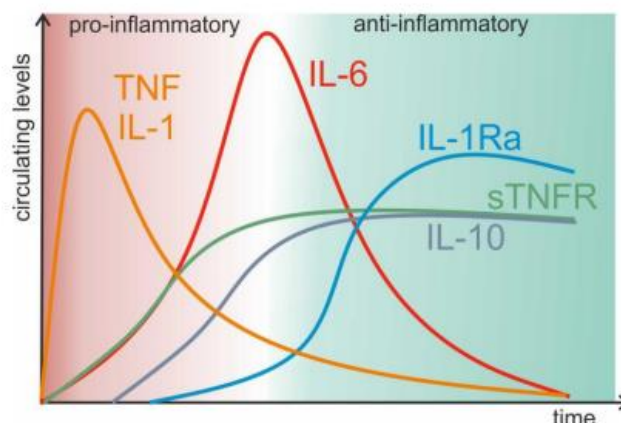


Figura 2: Cinética das citocinas na sepse.  
Fonte: STEELAND; LIBERT; VANDENBROUCKE. (2018)

Várias interleucinas foram estudadas em doenças críticas, especialmente a IL-1, IL-6 e IL-10, visto que suas funções são de particular interesse para os profissionais da UTI. Isso justifica-se devido a sua ligação a patogênese, morbidade e mortalidade de doenças respiratórias agudas síndrome do desconforto, sepse, SRIS e síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (KIM; DEUTSCHMAN, 2000; OBERHOLZER; OBERHOLZER; MOLDAWER, 2000; PINSKY, 2001).

Recentemente, uma meta-análise que buscou analisar a associação entre inflamação sistêmica e força e/ou massa muscular revelou que citocinas inflamatórias circulantes em altos níveis estão associados a uma diminuição significativa na força e/ou massa muscular (TUTTLE; THANG; MAIER, 2020). Além disso, outros estudos citam que mediadores como TNF- $\alpha$ , IL-1, procalcitonina, e-selectina, sin decan-1 e IL-6, IL-8, IL-10 e fractalcina/CX3CL1 foram envolvidos nos primeiros dias da patogênese da FMA-UTI (FISSE et al., 2021).

Experimentos *in vivo* demonstraram que as citocinas estão envolvidas no dano muscular. A IL-6 e a fractalcina atuam como atraentes químicos ao recrutar leucócitos produtores de citocinas para o músculo, provocando proteólise, degeneração dos miócitos e atrofia muscular. Já a IL-10 age como citocina reguladora do sistema imunológico, por ter potente efeito anti-inflamatório, prevenindo danos teciduais causados pela inflamação. Por ter como alvo macrófagos e monócitos, a IL10 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6. A ação associada entre IL-10 e TGF $\beta$  auxilia no desenvolvimento das células T para células T reguladoras, que produzem mais IL-10 e TGF $\beta$ , perpetuando a a resposta anti-

inflamatória. Vale ressaltar que, pois quando há um equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, a progressão da lesão pode ser prevenida (WINKELMAN, 2004).

Além das interleucinas, a citocina polipeptídica TNF- $\alpha$  também atua na inflamação com função de promover respostas antitumorais e imunes. O TNF- $\alpha$  tem sido associado à patologia muscular e foi originalmente designado 'cachectina' por sua ação catabólica (REID; LI, 2001). Um estudo realizado por Reid, Lännergren e Westerblad., (2002) revelou que esta citocina prejudica a função contrátil da musculatura periférica e do diafragma, bem como diminui a força ao reduzir a resposta dos miofilamentos musculares à ativação do cálcio.

Outra citocina em questão é a IFN- $\gamma$ , a qual é produzida principalmente pelos linfócitos T ativados e células *natural killer*, tendo reconhecimento quanto a sua ação de regulação de diferentes respostas imunes e grande influência em processos fisiológicos (CHENG et al., 2008). Além disso, descobriu-se que o IFN- $\gamma$  pode influenciar na homeostase e o reparo do músculo esquelético, porém esse papel endógeno ainda não foi bem definido (ROBINSON; MCLEMORE; CRYSTAL, 1985).

Uma revisão sistemática que associou marcadores inflamatórios com força e massa muscular, examinou os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ , além de utilizar a proteína C reativa (PCR) como biomarcador da inflamação. Nesse estudo, níveis mais altos de todas essas variáveis de inflamação sistêmica se relacionaram com diminuição de força de preensão manual e extensão de joelho e massa muscular (TUTTLE; THANG; MAIER, 2020).

A liberação dessas interleucinas, como a IL-6 juntamente com a IL-8, pode ocorrer através do músculo esquelético, sendo denominadas miocinas. Essa secreção é observada principalmente após o exercício, onde se acredita que um papel protetor e regulador dos marcadores inflamatórios seja exercido (PEDERSEN, 2011).

Logo, há uma distinção nos papéis da IL-6: quando secretada pelas células T e macrófagos, a IL-6 classifica-se como citocina pró-inflamatória com ação de ativação do sistema imunológico que gera inflamação. Porém, quando derivada da contração do músculo esquelético (função de miocina) essa mesma citocina tem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores com ação de diminuição da resposta inflamatória do sistema imunológico. Por isso, esse efeito benéfico da IL-6 é obtido como resposta ao exercício físico (SCHEFFER; LATINI, 2020).

Mais um mediador relacionado a atrofia muscular é o fator de crescimento e diferenciação – 15 (GDF-15). Em um estudo observacional longitudinal prospectivo seus

níveis aumentaram no grupo de atrofia muscular. O GDF-15 é um potencial novo fator associado à atrofia muscular, que pode tornar-se um alvo terapêutico em pacientes com FMA-UTI e outras formas de declínio muscular agudo (BLOCH et al., 2013).

Outros elementos fundamentais relacionados ao músculo esquelético são os aminoácidos. Há um total de vinte aminoácidos proteinogênicos que, quando combinados por meio de ligações peptídicas, produzem proteínas que são incorporadas em vários tecidos. Nove dos vinte aminoácidos são considerados 'indispensáveis' ou aminoácidos essenciais (EAA) (KASPY et al., 2023). Os denominados aminoácidos de cadeia ramificada (*Branched-chain amino acids*, BCAAs; valina, leucina e isoleucina) são aminoácidos essenciais com propriedades anabólicas proteicas, que têm sido estudados em diversos distúrbios de perda muscular por mais de 50 anos (HOLEČEK, 2018).

A fisiopatologia da perda muscular adquirida na UTI envolve especialmente a atrofia das fibras musculares de contração rápida (tipo-II) e a redução da cadeia pesada da miosina *myosin heavy chain* (MyHC). Quanto à MyHC, as vias precoces que levam à sua perda e sua cinética não estão claramente definidas, pois a maioria dos estudos investigou pontos no tempo mais avançados, quando o enfraquecimento muscular já estava estabelecido. A perda de MyHC pode ser atribuída a um desequilíbrio na regulação entre a sua síntese e degradação (WOLLERSHEIM et al., 2014).

Também existem marcadores relacionados ao dano muscular, quando membranas celulares da musculatura esquelética se rompem, algumas proteínas extravasam e atingem a corrente sanguínea, podendo assim ser quantificadas (SAYERS; CLARKSON, 2003). A exemplo, um estudo utilizou as seguintes proteínas e enzimas como biomarcadores de lesão após o exercício: creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), aspartato transaminase (AST) e mioglobina (Mb) (CHEVION et al., 2003).

As atividades plasmáticas de enzimas musculares específicas, como CK e LDH, são marcadores de dano muscular, sendo a sua liberação resultado de uma mudança na permeabilidade da membrana da fibra causando a necrose de áreas focais na fibra muscular. A atividade da CK é considerada um bom indicador da taxa de recuperação muscular e sua capacidade de trabalho (ZORN et al., 2007).

No que se refere à monitorização da intensidade do exercício físico o lactato sanguíneo é comumente utilizado. Esse marcador é produzido através da oxidação da glicose quando há baixa captação de oxigênio, como durante o exercício intenso, quando o

metabolismo aeróbico não consegue suprir as demandas de energia, desempenhando então um papel de tampão para a acidose e cooperando para a manutenção do equilíbrio do pH nos músculos. Seu aumento durante o exercício agudo depende da intensidade e duração da atividade, servindo como preditor do nível de aptidão física de um indivíduo (MÜLLER et al., 2020).

Em pacientes críticos, a EENM é sugerida como uma forma alternativa de exercício podendo ser potencialmente benéfica na preservação da força muscular e da massa muscular, além de reduzir a duração do desmame e a incidência de FMA-UTI. Outro aspecto que vem sendo investigado em sua aplicação são os efeitos benéficos sistêmicos na microcirculação e biomarcadores (STEFANOU et al., 2016).

## 2.4 ELETROESTIMULAÇÃO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Pacientes admitidos em UTI e submetidos à VMI podem necessitar de uma longa reabilitação, não somente em razão do desenvolvimento de complicações respiratórias, mas também por conta da frequente disfunção física, denominada como FMA-UTI. A fim de melhorar esse quadro de incapacidade funcional, uma estratégia de mobilização precoce para esses indivíduos torna-se recomendada (WATANABE et al., 2021).

Considerando a impossibilidade ou diminuição da capacidade para se exercitar que ocorre na doença crítica ou gradualmente ao longo do tempo naqueles com doenças crônicas progressivas, a EENM objetiva prevenir ou reverter a perda de massa muscular esquelética. Algumas condições incluem: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), sepse, redução do nível de consciência durante doença crítica e ventilação mecânica prolongada (NUSSBAUM et al., 2017). Além dessas, Jones et al. (2016) em sua revisão sistemática avaliou a EENM em adultos com doenças avançadas, abrangendo também doenças respiratórias crônicas, câncer e AIDS/HIV.

Estudos fornecem evidências de que a mobilização precoce realizada de forma progressiva em pacientes críticos é viável, segura e gera benefícios, incluindo melhores resultados funcionais e redução do tempo de internação na UTI e no hospital (HERMANS; VAN DEN BERGHE, 2015).

No que se refere aos tipos de intervenções de mobilização podem ser inclusas uma ampla gama de modalidades, sendo determinadas pela participação do paciente, variando desde as passivas às ativas fora do leito. As passivas significam que serão realizadas totalmente por um profissional ou dispositivo, enquanto a ativa requer a participação do paciente, desde o suporte assistido até a execução independente (HRUSKA, 2016).

Algumas das razões que limitam as mobilizações ativas e reabilitação fora do leito na UTI são: presença de tubo orotraqueal, uso de sedação e estado de confusão mental. Nesse contexto, há uma variedade de técnicas que podem ser utilizadas, sendo as modalidades mais comuns descritas a mobilização passiva de membros, cicloergometria passiva, EENM e estimulação elétrica combinada a cicloergometria (*FES cycling*) (MEDRINAL et al., 2018).

Em média, os pacientes perdem cerca de 11% de sua massa muscular na primeira semana após a admissão na UTI e esse declínio é mais acentuado naqueles com falência múltipla de órgãos. Isso leva ao raciocínio de que seja relevante neutralizar essa perda de massa muscular antes mesmo que o paciente seja capaz de cooperar. Para isso, os efeitos da EENM em doentes críticos têm sido cada vez mais investigados (SEGERS et al., 2021).

Essa técnica é vista como uma terapia alternativa nesses indivíduos ao usar uma corrente de baixa frequência por meio de eletrodos para estimular grupos musculares específicos (Figura 3), resultando em espasmos ou contrações que levam ao reparo funcional (LIU et al., 2020). Além disso, a EENM apresenta-se como intervenção benéfica ao reduzir os níveis de enzimas anaeróbicas, aumentar a capacidade oxidativa e favorecer a transição de fibras musculares rápidas para lentas em pacientes críticos (GUTIÉRREZ-ARIAS et al., 2021).

Correntes elétricas são o movimento de cargas. Suas terminologias dividem-se em: contínuas, alternadas e pulsadas. Quando o movimento de elétrons ocorre em uma direção, denomina-se corrente contínua ou unidirecional. Já se os elétrons fluem primeiro em uma direção e depois na direção oposta, são então chamados de corrente alternada. Enquanto na corrente pulsada o fluxo de partículas carregadas é uni ou bidirecional e ocorre de forma intermitente (LOW, REED, 1994). A EENM pode ser aplicada com a utilização de correntes pulsadas ou alternadas (SBRUZZI; PLENTZ, 2015).

O recrutamento das unidades motoras durante as contrações geradas pela EENM diverge da contração voluntária. As unidades motoras são formadas por centenas ou milhares de fibras musculares e cada fibra muscular é inervada por um neurônio motor específico que

varia em tamanho, mielinização e velocidade de condução nervosa. Comumente, as fibras musculares do tipo I (oxidativas e resistentes à fadiga) são inervadas por neurônios com axônios de pequeno diâmetro, constituindo pequenas unidades motoras. Já as fibras do tipo II (mais fatigáveis, porém com maior nível de força) são inervadas por axônios com grande diâmetro e constituem unidades motoras rápidas (SBRUZZI; PLENTZ, 2015).

Além disso, existem variações dentro das fibras rápidas, que incluem os tipos IIa, IIb e IId (x). A fibra IIa é considerada uma fibra de velocidade intermediária, apresentando um potencial moderado para gerar força. Ela faz uso tanto do metabolismo oxidativo quanto do glicolítico para produzir energia durante a contração muscular. Essa fibra é rápida, porém possui uma certa resistência à fadiga. Já a fibra IIb, em contrapartida, utiliza principalmente o metabolismo glicolítico para a produção de energia, o que a torna mais rápida, embora também mais suscetível à fadiga do que a IIa (SBRUZZI; PLENTZ, 2015).

Essas características das unidades motoras parecem influenciar a sequência de ativação durante uma contração voluntária. Essa sequência segue o princípio do tamanho, onde há uma progressiva ativação das unidades motoras pequenas, geralmente mais lentas, seguida pela ativação das unidades motoras maiores, que são normalmente mais rápidas. Alguns estudos sugeriram que, ao contrário do recrutamento observado em contrações voluntárias, o recrutamento das unidades motoras na EENM segue um padrão inverso, começando com as unidades motoras rápidas e, em seguida, ativando as unidades motoras lentas (SBRUZZI; PLENTZ, 2015).

Apesar dessa teoria, estudos indicam que o recrutamento das unidades motoras durante a EENM não é seletivo, o que significa que as unidades motoras são ativadas sem seguir um padrão relacionado ao tipo de unidade motora. Isso sugere que a EENM pode ativar tanto unidades motoras rápidas quanto lentas, mesmo em níveis de força mais baixos. Evidências indiretas também sugerem que a proporção relativa de unidades motoras rápidas e lentas em um músculo estimulado pela EENM permanece bastante consistente em diferentes níveis de força (SBRUZZI; PLENTZ, 2015).

Quanto aos parâmetros, o estudo de França et al. (2020) com pacientes em VMI utilizou a seguinte programação: largura de pulso de 500µsec, frequência de 50Hz, 2 segundos de elevação, 5 segundos de sustentação e 2 segundos de descida, com um tempo ON/OFF de 1:1. A intensidade foi escolhida por meio da visualização da contração muscular. Caso a contração não fosse percebida, a palpação do músculo estimulado foi realizada. E em

casos de sinais de fadiga, isto é ausência de contração muscular visível ou hiperemia, indicava-se a interrupção.

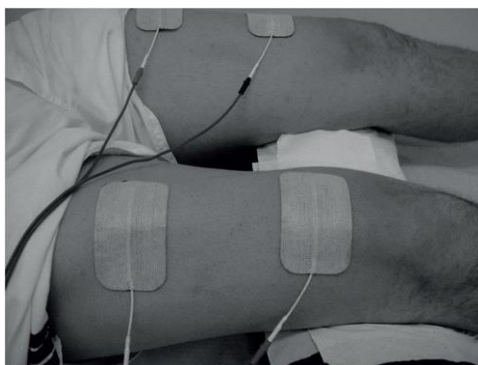


Figura 3: Ilustração da estimulação elétrica neuromuscular em músculo quadríceps.  
Fonte: SACILOTTO et al. (2017).

Segers et al. (2014) desenvolveram o primeiro sistema de classificação do nível de qualidade de contração muscular evocada por EENM, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Escala de avaliação da qualidade das contrações musculares evocadas por estimulação elétrica neuromuscular

| <i><b>Tipo</b></i> | <i><b>Descrição</b></i>                                      |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1                  | Nenhuma contração palpável ou visível                        |
| 2                  | Apenas palpável, mas sem contração visível                   |
| 3                  | Contração palpável e discretamente visível                   |
| 4                  | Contração palpável e visível (recrutamento muscular parcial) |
| 5                  | Contração palpável e visível (recrutamento muscular total)   |

Fonte: adaptada e traduzida a partir de Segers et al. (2014).

Nessa escala, o nível de contração evocada foi classificado de forma ordinal em 5 categorias, sendo o tipo 1, nenhuma contração palpável ou visível, e tipo 5, uma contração palpável e visível com recrutamento muscular total. O tipo 2 é definido como uma contração apenas palpável, mas não visível; o tipo 3, como uma contração palpável e discretamente visível; e o tipo 4, como uma contração palpável e visível, no entanto, com recrutamento muscular parcial.

### 2.4.1 Impacto da EENM em marcadores biológicos

Evidências crescentes indicam que a EENM estimula a secreção de miocinas circulantes, com implicações endócrinas, parácrinas e autócrinas clinicamente relevantes. Efeitos como aumento da IL-6, IL-8, IL-10, Klotho, BDNF, MGF, GH e IGF-1 e redução da miostatina são descritos, sugerindo que essa terapia pode ser uma substituta útil para o exercício físico na modulação de miocinas, promovendo hipertrofia muscular e adaptações neuromusculares no músculo esquelético (SANCHIS-GOMAR et al., 2019).

Durante a aplicação de um protocolo de mobilização precoce baseado em exercícios passivos e uso de máquina de movimentação passiva contínua, o trabalho desenvolvido por Amidei e Sole (2013) apresentou uma diminuição no nível de IL-6. Esse estudo sugere que os valores de citocinas podem ser úteis para explicar as razões fisiológicas dos benefícios da mobilização precoce em pacientes críticos.

Carvalho et al. (2020) sugere que uma única sessão de 20 minutos de cicloergometria passiva provoca uma diminuição nos níveis de IL-8 (marcador inflamatório) e um aumento nos níveis de IL-10 (marcador anti-inflamatório) em pacientes críticos em ventilação mecânica. Além disso, citocinas também foram alvo de avaliação em pacientes com ICC. O estudo realizado por Sacilotto et al. (2017) utilizou um protocolo de EENM objetivando analisar perfil funcional, qualidade de vida e perfil inflamatório. Nesse perfil de doente, as citocinas inflamatórias que aumentaram após o protocolo foram a IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8.

Além dos marcadores inflamatórios, outros marcadores biológicos podem sofrer alteração mediante a aplicação da EENM. Souza e Medeiros (2015) explica que mecanismos lesivos presentes nos exercícios voluntários também são gerados por meio da contração muscular induzida pela EENM, podendo desta forma afetar negativamente programas de reabilitação e treinamento físico.

Nesse sentido, o estudo observacional prospectivo apresentado por Silva et al. (2017) avaliou a segurança e viabilidade dessa terapia em pacientes críticos utilizando a saturação venosa central de oxigênio (SvcO<sub>2</sub>), lactato sérico e medidas de creatina fosfoquinase (CPK).

Os níveis desses marcadores não tiveram alterações, com significância estatística, provando assim que a EENM com protocolo baseado em cronaxia é segura e viável.

Lactato e CPK também já foram analisados como marcadores séricos de lesão em indivíduos saudáveis. Moreau et al. (1995) comparou dano muscular induzido pela EENM

com a indução pelo exercício voluntário em atletas revelando que o CPK aumentou significativamente no grupo de eletroestimulação, porém, sem alteração do lactato.

Outro estudo objetivou comparar exercício voluntário com o estimulado por meio da EENM, analisando o hormônio do crescimento, lactato sanguíneo e marcadores de dano muscular (CPK e dor) antes, durante e após o exercício. O grupo de eletroestimulação teve maior aumento significativo do GH, lactato e CPK após o exercício (JUBEAU et al., 2008).

Vale ressaltar que embora a elevação de CPK e desidrogenase láctica (DHL) represente ocorrência de ruptura da membrana celular ou alteração da sua permeabilidade, não obrigatoriamente caracteriza uma lesão muscular. Há um consenso de que uma elevação na CPK, pós exercício físico, de até 500 UI é considerada normal (SOUZA; MEDEIROS, 2015).

Para investigar os benefícios da EENM com bicicleta ergométrica em pacientes com fibrose cística e severa disfunção pulmonar, além de avaliação de marcadores inflamatórios (IL-8, TNF- $\alpha$ , PCR, neutrófilos e procalcitonina), um ensaio clínico randomizado analisou marcadores metabólicos, incluindo glicose e insulina. Porém, não foi encontrada significância estatística entre os grupos sobre essas variáveis após o treino (VIVODTZEV et al., 2014).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

- Revisar sistematicamente o impacto da EENM sobre marcadores inflamatórios de pacientes críticos.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Constatar quais são os marcadores biológicos mais alterados com a EENM de forma aguda e após período de intervenção em pacientes críticos.
- Avaliar biomarcadores que podem refletir maior segurança fisiológica do paciente crítico submetido a EENM.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, seguindo os critérios de recomendações *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA). O protocolo de revisão sistemática foi submetido na base de registros das revisões sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em 19 de maio de 2023, sob número de registro CRD42023424413.

### 4.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA

Foram elaboradas as seguintes perguntas norteadoras: “Qual o efeito da EENM sobre biomarcadores em pacientes críticos?” e “Quais biomarcadores refletem maior segurança fisiológica do paciente crítico submetido a EENM?”. A pergunta foi formulada de acordo o acrônimo PICOT, e definido como População (P): Pacientes críticos; Intervenção (I): Estimulação elétrica neuromuscular (EENM); Comparador (C): Sem estimulação elétrica neuromuscular realizando qualquer outro recurso motor fisioterapêutico ou não; Desfecho (O): Biomarcadores; Tipo de estudo (T): Ensaio clínico randomizado.

### 4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica estratégica para a elaboração do estudo foi realizada nas bases de dados EMBASE, Pubmed, PEDro, Web of Science, Scopus, CENTRAL. Além disso, foram realizadas buscas em literatura cinza como a busca manual das referências dos artigos incluídos, na BDTD, na Proquest e dos 100 primeiros artigos que apareceram durante a pesquisa no *Google Scholar*. Não houve limite de ano de publicação ou de idioma. Os descritores utilizados foram selecionados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Cuidados Críticos, Unidade de Terapia Intensiva, Doença Terminal, Hospitalização, Estimulação Elétrica e Biomarcadores, em português, e *Critical Care*, *Intensive Care Unit*, *Critical Illness*, *Hospitalization*, *Electrical Stimulation and Biomarkers* em inglês. Para as combinações dos descritores no rastreamento das publicações, os operadores “AND” e “OR” foram utilizados.

A estratégia de busca está baseada nos seguintes componentes: ((*Critical care*) OR (*Intensive Care*) OR (*Surgical Intensive Care*) OR (*Critical illness*) OR (*Critical Illnesses*))

*OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit-acquired weakness) OR (Hospitalization)) AND ((Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)) AND ((Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation mediators) 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)) 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)).*

A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados (ver APÊNDICE A) e realizada na data 19/03/2024.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os estudos foram considerados elegíveis se satisfizessem os seguintes critérios: a) População: pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), de gênero masculino ou feminino, de qualquer raça ou origem étnica, internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI), independentemente da condição de saúde pela qual foram admitidos; b) Intervenção: EENM exclusivamente ou em conjunto com a intervenção de rotina; c) Comparação: sem EENM, grupo placebo, grupo *sham*, intervenção de rotina, protocolos de mobilização, qualquer outro recurso motor fisioterapêutico; d) Desfechos: os que avaliem marcadores biológicos; e) Tipo de estudo: Ensaio Clínico Randomizado.

Os critérios de exclusão foram: a) População: estudos com modelos animais, pacientes que não se encontravam internados em UTI; b) Intervenção: Terapia com ênfase em efeitos de analgesia; c) Comparação: estudos que utilizem a EENM combinada a outra terapia, uso de hemisfério contralateral para controle, outro grupo utilizando EENM porém com parâmetro da corrente diferente; d) Desfechos: estudos que desconsideraram os marcadores biológicos e detiveram-se apenas em considerar medidas funcionais e de força muscular; e) Tipo de estudo: estudos observacionais, revisões sistemáticas, cartas ao editor, capítulos de livro resumos de congresso, estudo piloto, relato de casos.

#### 4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Primeiramente, a seleção dos estudos foi realizada pelos revisores (A.O.S) e segundo revisor (D.A.A.R.) usando critérios de seleção predefinidos. Foi verificada concordância entre os examinadores quanto às referências classificadas utilizando o teste estatístico *Kappa* por meio do qual foi definido como baixa concordância ( $<0,40$ ), boa ( $0,40-0,75$ ) e excelente ( $>0,75$ ). Para este estudo, foi definida boa ou excelente concordância para permitir o seguimento das etapas. Discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (E.R.S).

Os títulos e resumos que corresponderam aos critérios de elegibilidade foram mantidos para segunda fase. Na segunda fase foi realizada a leitura na íntegra dos estudos previamente elegíveis. Para a extração dos dados, os artigos foram avaliados em detalhes e coletadas as seguintes informações: autor, país/ano, objetivo, grupos de intervenção e controle, tamanho da amostra e características dos participantes (diagnóstico, sexo, idade), marcadores analisados, resultados, características da corrente (frequência, largura de pulso, tempo de elevação, sustentação, descida, tempo *on* e *off*, intensidade, sessões, musculatura, dispositivos).

As médias e os desvios-padrão (DP) dos níveis de biomarcadores foram extraídos de cada estudo. Quando os dados não estavam apresentados em tabelas ou texto, eles foram extraídos usando o *WebPlotDigitizer*. Além disso, para uma melhor interpretação dos resultados, quando necessário foi realizada uma consulta com os autores dos estudos.

#### 4.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado por duas pesquisadoras (D.A.A.R.) e (A.O.S) de acordo com as diretrizes do Cochrane para ensaios clínicos randomizados. Foi verificada a concordância entre as examinadoras quanto à classificação do risco de viés utilizando o teste *kappa*, sendo categorizada como baixa concordância ( $<0,40$ ), boa ( $0,40-0,75$ ) e excelente ( $>0,75$ ). Foram avaliados sete 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 foi avaliada utilizando a classificação GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*). Para cada avaliação, a certeza da evidência foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, com base nos cinco domínios de rebaixamento: risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão e viés de publicação.

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A ferramenta *Cochrane Collaboration's Review Manager software* (RevMan) foi utilizada para realização de análises estatísticas com foco individual em cada biomarcador. Nos casos onde ao menos dois estudos foram incluídos para um resultado, foi realizada uma meta-análise. Todas as variáveis dependentes eram contínuas e a diferença padronizada da média foi calculada através da divisão da diferença das médias dos dois grupos pelo desvio padrão comum a eles. Nas análises fixas, o peso era o inverso do quadrado do erro padrão (SE), enquanto o método DerSimonian e Laird foi usado para calcular os pesos nas análises randômicas. Os modelos de análise foram selecionados com base no resultado do teste de heterogeneidade usando o índice  $I^2$ , onde  $I^2 < 50\%$  indicou ausência de heterogeneidade e  $I^2 > 50\%$  indicou presença de heterogeneidade. Na presença de heterogeneidade o modelo de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird foi usado e foi escolhido o modelo fixo em sua ausência. Um gráfico de floresta foi utilizado para apresentar os tamanhos de efeito com intervalos de confiança de 95%. Um valor de  $p$  bicaudal  $< 0,05$  foi usado para determinar a significância.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS DA BUSCA

Foram encontrados 3405 artigos, dos quais 651 eram duplicatas que foram removidas como parte do processo de busca eletrônica. O teste *kappa* foi aplicado na primeira etapa da seleção atingindo um nível de 0,42, considerado bom para continuidade das etapas seguintes. Dos 2754 estudos restantes, 2733 foram excluídos com base no título ou no resumo e 21 foram considerados potencialmente relevantes e analisados detalhadamente. Após leitura completa dos artigos, 11 foram excluídos por não cumprirem os critérios para inclusão. Os revisores, de forma independente, classificaram 10 como aptos para inclusão para análise qualitativa e 8 na síntese quantitativa. Um fluxograma ilustrando o processo de seleção é mostrado na Figura 4.

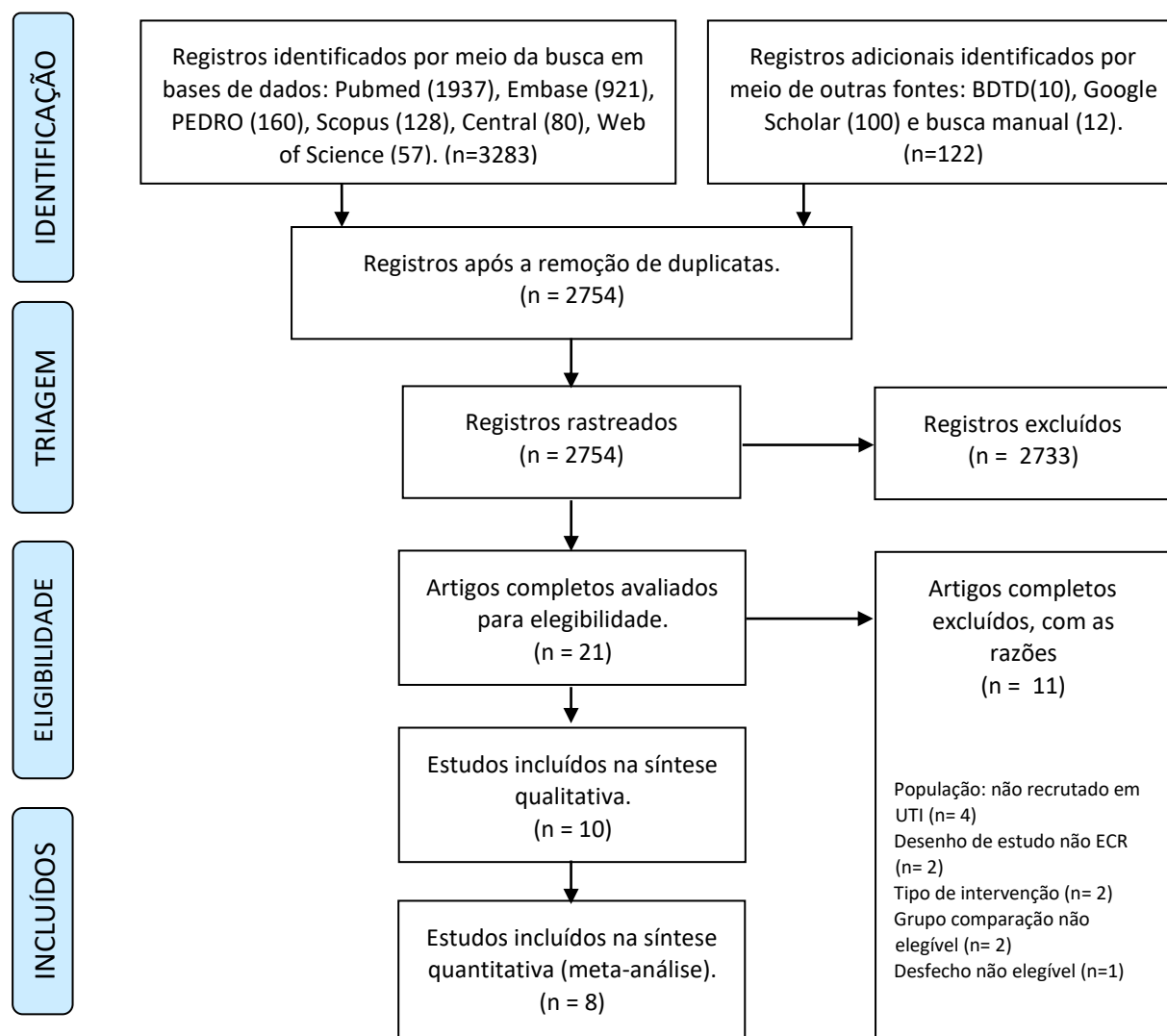


Figura 4. Fluxograma PRISMA elaborado pela autora.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Um total de 10 artigos foram incluídos neste estudo. A população do estudo, objetivo, o número de participantes e suas características, intervenção, biomarcadores avaliados e os principais resultados são descritos na Tabela 2. Três estudos foram conduzidos no Brasil (FRANÇA et al., 2020; SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023); 1 na Turquia (AKAR et al., 2017), 1 na China (BAO et al., 2022), 1 no Japão (NAKANISHI et al., 2020), 1 na Austrália (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015), 1 na Itália (LO RE et al., 2022), 1 na Grécia (KOUTSIOUMPA et al., 2018) e 1 na França (ABDELLAOUI et al., 2011).

Os dez estudos analisados coletaram dados de um total de 461 participantes que foram internados em UTI, sendo que 231 (50%) receberam EENM. As amostras desses estudos variaram entre 15 e 60 participantes, com uma média de idade que variou entre 30 e 73 anos. Todos os estudos incluíram pacientes de ambos os sexos, sendo que o masculino foi mais prevalente (70,8%). Todos os estudos avaliados incluíram pacientes que utilizaram VMI.

Sobre os diagnósticos, 2 estudos avaliaram pacientes críticos com TCE (SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023), 1 com sepse (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015), 2 com DPOC (ABDELLAOUI et al., 2011; AKAR et al., 2017), 1 em pós operatório de Revascularização do Miocárdio (LO RE et al., 2023), 1 com miopatia (KOUTSIOUMPA et al., 2018) e 3 pacientes críticos sem patologia específica como critério de inclusão (BAO et al., 2022; FRANÇA et al., 2020; NAKANISHI et al., 2020).

## 5.3 INTERVENÇÃO

Dois estudos exploraram o efeito da EENM isolada *versus* grupo controle (AKAR et al., 2017; FRANÇA et al., 2020), enquanto os outros oito estudos compararam a EENM combinada com treinamento de exercícios convencionais em relação a um grupo controle. Como grupo controle foram utilizados: protocolos de mobilização (AKAR et al., 2017; BAO et al., 2022; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015; NAKANISHI; TAKASHIMA; OTO, 2020), fisioterapia de rotina (KOUTSIOUMPA et al., 2018; LO RE et al., 2023; SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023), grupo *sham* (ABDELLAOUI et al., 2011) e nenhuma intervenção (FRANÇA et al., 2020).

Diferentes músculos dos membros inferiores foram estimulados nos estudos identificados: músculos quadríceps femorais (ABDELLAOUI et al., 2011; AKAR et al.,

2017; FRANÇA et al., 2020; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015; KOUTSIOUMPA et al., 2018; LO RE et al., 2023; NAKANISHI et al., 2020; SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023); gastrocnêmio (BAO et al., 2022; LO RE et al., 2023; SILVA et al., 2019), tibial anterior (BAO et al., 2022; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015; LO RE et al., 2023; SILVA et al., 2019); isquiotibiais (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015; SILVA et al., 2019). Apenas 3 estudos realizaram EENM em musculatura de membros superiores: deltóide (AKAR et al., 2017), braquiorradial (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015) e bíceps braquial (NAKANISHI et al., 2020).

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| <b>Autores, ano e país:</b>     | <b>Objetivo:</b>                                                                                                                                                                                      | <b>Grupos (n)</b>                                                                                                                      | <b>Tamanho da amostra e características dos participantes:</b>                                                                                                                             | <b>Marcadores analisados</b>                                                               | <b>Resultados e conclusão</b>                                                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abdellaoui et al (2011), França | Explorar se um programa de EENM de 6 semanas poderia melhorar a força muscular durante a recuperação da exacerbação aguda da DPOC, além de avaliar os efeitos da EENM no estresse oxidativo muscular. | Intervenção:<br>G1 = EENM + programa (n=9)<br>Controle:<br>G2 = Sham (n=6)                                                             | (n = 15)<br>Pacientes com DPOC internados em UTI por exacerbação<br>M/F = G1: 7/2; G2: 6/0<br>Idade (mediana; IQR)<br>G1: 59 (57–69)<br>G2: 67 (59–72)                                     | Proteína total e carbonilação de MyHC<br>Proteína 4-HNE<br>TBARs<br>Tipo de fibra muscular | G1 = Diminuição dos níveis de proteína total e de carbonilação MyHC;<br>Aumentou a proporção de fibra tipo 1. |
| Kayambu et al (2015), Austrália | Determinar se a reabilitação física precoce melhora a função física e os resultados associados em pacientes com sepse                                                                                 | Intervenção:<br>G1 = EENM + mobilização (n=26)<br>Controle:<br>G2 = Controle (fisioterapia convencional) (n=24)                        | (n = 50)<br>Pacientes com sepse na UTI<br>M/F = G1: 8/18; G2:10/14<br>Idade (mediana; IQR)<br>G1: 62.5 (30–83)<br>G2: 65.5 (37–85)                                                         | IL-6<br>IL-10<br>TNF- $\alpha$<br>Lactato                                                  | G1 = Aumento da IL-10.                                                                                        |
| Akar et al (2017), Turquia      | Avaliar o impacto da mobilização ativa e da EENM sob o desmame, a alta hospitalar e mediadores inflamatórios em pacientes com DPOC recebendo VMI.                                                     | Intervenção:<br>G1 = EENM + Mobilização ativa (n=10)<br>G2 = EENM isolado (n=10)<br>Controle:<br>G3 = Mobilização ativa isolada (n=10) | (n= 30)<br>Pacientes com DPOC e IRpA em uso de VMI.<br>M/F = G1: 4/6; G2: 6/4; G3: 5/5<br>Idade (média $\pm$ DP)<br>G1: 70.00 $\pm$ 12.28<br>G2: 62.75 $\pm$ 6.80<br>G3: 68.00 $\pm$ 17.77 | PCR<br>IL-6<br>IL-8<br>IL-10<br>TNF- $\alpha$                                              | G1 = Diminuição da IL-6 e IL-8<br>G2 = Diminuição do PCR e IL-8                                               |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                |                                                                 |                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Koutsioumpa et al (2018), Grécia | Avaliar se a aplicação de EENM reduz a incidência ou a gravidade da miopatia relacionada à doença crítica em pacientes de UTI                                                                                  | Intervenção:<br>G1 = EENM + fisioterapia convencional (n=38)<br>Controle:<br>G2 = fisioterapia convencional (n=42)       | (n = 80)<br>Paciente crítico com miopatia<br>M/F = G1: 26/12; G2: 34/8<br>Idade (média ± DP)<br>G1: 64 ± 12,4<br>G2: 66 ± 13,1                                                 | Glicose<br>Creatina quinase<br>PCR                              | Não foi encontrada diferença significativa.                            |
| Silva et al (2019), Brasil       | Avaliar o efeito de um protocolo de EENM na arquitetura muscular, distúrbio eletrofisiológico neuromuscular, força muscular e na inflamação sistêmica plasmática, respostas catabólicas e resultados clínicos. | Intervenção:<br>G1 = EENM + fisioterapia convencional (n=30)<br>Controle:<br>G2 = Fisioterapia convencional (n=30)       | (n= 60)<br>Pacientes em uso de VMI que tiveram TCE.<br>M/F = G1: 26/4; G2: 26/4;<br>Idade (média; IC de 95%)<br>G1: 33 (29 a 37)<br>G2: 30 (27 a 33)                           | TGF-β<br>IGF-1<br>IL- 1β<br>IL-6<br>IL-8<br>IL-10<br>TNF-α      | Não houve alteração em nenhum dos grupos avaliados.                    |
| França et al, (2020), Brasil     | Avaliar o efeito da EENM e CP no estresse oxidativo e mediadores inflamatórios em pacientes críticos sob VMI.                                                                                                  | Intervenção:<br>G1 = EENM (n=9)<br>G2 = EENM + CP (n=7)<br>G3 = CP (n=9)<br>Controle:<br>G4 = Nenhuma intervenção (n=10) | (n = 35)<br>Pacientes críticos em VMI.<br>M/F = 37,15% / 62.85%<br>Idade (média ± DP)<br>G1 = 64.11±18.19<br>G2 = 60.11±27.15<br>G3 = 64.19±10.54<br>G4 = 56.80±12.80          | NO (C+)<br>NO (C-)<br>TNF-α<br>IFN-γ<br>IL-6<br>IL-10           | G1 = Redução de NO<br>G2 = Redução de NO<br>G3 = Redução de NO e TNF-α |
| Nakanish et al (2020), Japão     | Investigar se a EENM previne a atrofia muscular dos membros superiores e inferiores e melhora a função física.                                                                                                 | Intervenção:<br>G1 = EENM + protocolo mobilização (n=17)<br>Controle:<br>G2 = Controle (protocolo de mobilização) (n=19) | (n = 36)<br>Pacientes adultos em VMI por mais de 48 horas, e internados por mais de 5 dias na UTI<br>M/F = G1:12/5; G2: 12/7<br>Idade (média ± DP)<br>G1: 73 ± 3<br>G2: 66 ± 3 | Níveis de aminoácidos<br>Aminoácido de cadeia ramificada (BCAA) | G1 = Diminuição dos BCAA                                               |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                      |                                                                            |                                                     |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Bao et al (2022),<br>China     | Comparar a eficácia e segurança da EENM para prevenir a atrofia muscular em pacientes de UTI sem lesão nervosa.                                                                                                                        | Intervenção:<br>G1 = EENM em gastrocnêmio e tibial anterior + Mobilização ativa e passiva (n=20)<br>G2 = EENM em gastrocnêmio + Mobilização ativa e passiva (n=20)<br>Controle:<br>G3 = Mobilização ativa e passiva (n=20) | (n = 60)<br>Pacientes internados em UTI sem lesão nervosa.<br>M/F = G1: 14/6; G2: 18/2; G3:19/1<br>Idade (média ± DP)<br>G1: 52.80 ± 10.79<br>G2: 51.10 ± 17.61<br>G3: 52.50 ± 12.51 | PCR<br>PT<br>Ácido láctico                                                 | Não houve alteração em nenhum dos grupos avaliados. |
| Lo Re et al (2023),<br>China   | Avaliar o efeito da EENM combinada com a reabilitação padrão na preservação de massa muscular esquelética e na secreção de miocinas importantes para a preservação dos resultados cognitivos em pacientes submetidos à cirurgia de RM. | Intervenção:<br>G1 = EENM + reabilitação padrão (n=23)<br>Controle:<br>G2 = Reabilitação padrão (n=32)                                                                                                                     | (n = 55)<br>Pacientes submetidos à cirurgia de RM.<br>M/F = G1: 21/2; G2: 25/7<br>Idade (média ± DP)<br>G1: 63,13 ± 8,67<br>G2: 62,13 ± 12,15                                        | Klotho<br>FGF23<br>IL-6<br>BDNF                                            | G1 = Aumento da IL-6 e do Klotho                    |
| Vieira et al (2023),<br>Brasil | Avaliar os efeitos de um protocolo de EENM na arquitetura muscular, bem como nos mediadores de sinalização do crescimento muscular e inflamação sistêmica em pacientes com TCE.                                                        | Intervenção:<br>G1 = EENM + reabilitação precoce (n=12)<br>Controle:<br>G2 = Reabilitação precoce (n=13)                                                                                                                   | (n = 40)<br>Pacientes em uso de VM que tiveram TCE.<br>M/F = G1: 16/4; G2: 16/4<br>Idade (média ± DP)<br>G1: 34,7 ± 11,2<br>G2: 36,5 ± 13,5                                          | IGF-1<br>IFN-γ<br>IL-2<br>IL-4<br>IL-6<br>IL-10<br>TNF-α<br>MMP-2<br>MMP-9 | Não foi encontrada diferença significativa.         |

Abreviações: CP, cicloergometria passiva; EENM, estimulação elétrica neuromuscular; VMI, ventilação mecânica invasiva; IRpA, insuficiência respiratória aguda; F, feminino; M, masculino; NO (C+), óxido nítrico em células estimuladas (controle positivo), NO (C-) óxido nítrico em células estimuladas (controle negativo); TNF-α, Fator de Necrose Tumoral Alfa; IFN-γ, Interferon Gama, IL-6, Interleucina-6; IL-10, Interleucina-10; IRPA, insuficiência respiratória aguda; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva crônica; UTI, unidade de terapia intensiva; PCR, proteína C reativa; IL-8, Interleucina – 8; TCE, traumatismo cranioencefálico; IL-1β, Interleucina-1 beta; IGF-1, Fator de Crescimento Insulina; TGF- β, Fator de Crescimento Transformador-Beta; PT, Tempo de Protrombina; PO, pós operatório; TENMS, estimulação elétrica neuromuscular transcutânea; MyHC, *myosin heavy chain*; HNE, *4-hydroxynonenal*; TBAR, *thiobarbituric acid reactive substances*; MPP, *matrix metalloproteinases*; FGF23, *fibroblast growth factor 23*; BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*.

A duração da sessão de EENM variou de 20 a 60 min, frequência de 1 a 2 vezes ao dia, em 1 estudo (FRANÇA et al., 2020) sendo avaliado o efeito agudo após 1ª sessão. A frequência da EENM variou de 20 a 100 Hz, sendo a mais frequente 50 Hz (7 estudos) e a largura de pulso (LP) de 300 a 500  $\mu$ s, sendo a mais frequente 400 Hz (5 estudos). Um estudo não mencionou a LP (AKAR et al., 2017). A intensidade da EENM foi ajustada de 20 a 41 mA, pela visualização da contração e em outros estudos considerando a tolerância do paciente. As formas de onda mais comuns foram a bifásica e simétrica. A Tabela 3 fornece detalhes das características dos programas de intervenção EENM e dispositivos de estimulação utilizados.

Tabela 3. Protocolos de EENM dos estudos incluídos.

| Autores, ano e país:            | Frequência | Largura de Pulso | E-S-D         | On/Off | Intensidade                                    | Sessões                                                                          | Musculatura                                               | Dispositivos                                    |
|---------------------------------|------------|------------------|---------------|--------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Abdellaoui et al (2011), França | 35Hz       | 400 $\mu$ s      | -             | -      | Por tolerância                                 | 5x60min/semana durante 6 semanas                                                 | Quadríceps e isquiotibiais                                | Phenix-S8; Vivaltis, Lattes, França             |
| Kayambu et al (2015), Australia | 40-50Hz    | 400 $\mu$ s      | -             | 12-5s  | -                                              | (1-2)x30min/dia até a alta da UTI dentro de 48 horas após o diagnóstico de sepse | Quadríceps, tibial anterior e braquiordial                | -                                               |
| Akar et Al (2017), Turquia      | 50Hz       | -                | 1.5s-6s-0.75s | -      | 20mA-25mA por tolerância                       | 5x/semana                                                                        | Deltóide e quadríceps bilateral                           | COMPEX, MI theta PRO, Suíça                     |
| Koutsoumpa et al (2018), Grécia | 50Hz       | 500 $\mu$ s      | -             | -      | Visualização da contração muscular             | 60min/dia, do 4º ao 14º dia                                                      | Quadríceps                                                | EN-STIM 4, Enraf-Nonius                         |
| Silva et al (2019), Brasil      | 100Hz      | 400 $\mu$ s      | -             | 5-25s  | Mais alta para evocar contrações máximas       | 25min/dia após 24 h de VM até o 14º dia                                          | Quadríceps, isquiotibiais, tibial anterior e gastrocnêmio | Dualpex 071, Quark Medical, Piracicaba, Brasil  |
| França et al, (2020), Brasil    | 50Hz       | 500 $\mu$ s      | 2s-5s-2s      | 1:1    | Visualização da contração muscular             | 1 sessão de 20min                                                                | Quadríceps Bilateral                                      | Canal FES Neurodyn-4, Inbramed, Brasil          |
| Nakanish et al (2020), Japão    | 20Hz       | 400 $\mu$ s      | -             | 2:3    | 30mAp - Bíceps Braquial<br>41 mAp - Quadríceps | 30 min;<br>1º ao 5º dia                                                          | Bíceps Braquial e Quadríceps                              | Solius, Minato Medical Science, Osaka, Japão    |
| Bao et al (2022), China         | 30Hz       | 300 $\mu$ s      | -             | 1:4    | Por tolerância                                 | 2x20min/dia mínimo 7 dias até a alta                                             | Gastrocnêmio e tibial anterior                            | QT-22 T, ITO, Japão                             |
| Lo Re et al (2023), China       | 50Hz       | 200 $\mu$ s      | 1.6s-1.6s     | 12-6s  | Visualização da contração muscular             | 2x60min/dia 15 dias                                                              | Quadríceps, tibial anterior e gastrocnêmio                | Physioled                                       |
| Vieira et al (2023), Brasil     | 50Hz       | 400 $\mu$ s      | -             | 6-12s  | Mais alta para evocar contrações máximas       | 55 min/dia 5 dias                                                                | Quadríceps                                                | Dualpex 071, Quark Medical, Piracicaba, Brasil. |

Abreviações: E, elevação; S, subida; D, descida.

## 5.4 DESFECHOS

Em relação ao desfecho, todos os estudos avaliaram biomarcadores, porém, apenas 5 os tinham como desfecho primário (ABDELLAOUI et al., 2011; AKAR et al., 2017; FRANÇA et al., 2020; LO RE et al., 2023; VIEIRA et al., 2023). Dentre os marcadores biológicos, os mediadores inflamatórios foram analisados em 5 artigos (AKAR et al., 2017; FRANÇA et al., 2020; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2011; SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023), marcadores destinados à neuroproteção em 1 (LO RE et al., 2023), marcadores de estresse oxidativo em 2 (ABDELLAOUI et al., 2011; FRANÇA et al., 2020), marcadores relacionados à segurança ao exercício proposto, além de identificação de miopatia e proteólise, em 5 (ABDELLAOUI et al., 2011; BAO et al., 2022; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015; KOUTSIOUMPA et al., 2018; NAKANISHI et al., 2020).

Dos 10 estudos incluídos, 9 analisaram os biomarcadores por coleta sanguínea e apenas 1 (ABDELLAOUI et al., 2011) por biópsia muscular. Em todos dos estudos os desfechos foram analisados antes e após intervenções.

A EENM reduziu estresse oxidativo, ao interferir na produção de óxido nítrico pelos monócitos (FRANÇA et al., 2020) e níveis de carbonilação de proteínas totais e MyHC (ABDELLAOUI et al., 2011). Quando combinada à mobilização ativa reduziu IL-6 e IL-8 (AKAR et al., 2017), aumentou IL-10 (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015) e de maneira isolada reduziu além da IL-8, a PCR (AKAR et al., 2017). Também aumentou IL-6 quando combinada à reabilitação padrão (LO RE et al., 2023). Quando associada à cicloergometria passiva reduziu TNF- $\alpha$  (FRANÇA et al., 2020), porém, sem nenhum outro recurso motor combinado em 2 outros estudos não foi encontrada nenhuma diferença significativa para diversas citocinas inflamatórias avaliadas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-4, IL-2, TGF- $\beta$ , IGF-1, IL-1 $\beta$ , MMP-2, MMP-9, Klotho, BDNF, FGF23, IL-6) (SILVA et al., 2019; VIEIRA et al., 2023).

Ao examinar a segurança da EENM o lactato foi avaliado em 2 estudos (BAO et al., 2022; KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015), bem como a protrombina (BAO et al., 2022), PCR (AKAR et al., 2017; BAO et al., 2022; KOUTSIOUMPA et al., 2018), CK e glicose (KOUTSIOUMPA et al., 2018) e níveis de aminoácidos (NAKANISHI; TAKASHIMA; OTO, 2020). Desses estudos, houve redução dos níveis de aminoácidos traduzindo uma atenuação da proteólise após a EENM.

## 5.5. RESULTADOS DAS METANÁLISES

Devido os diferentes desenhos dos ensaios de intervenção, as análises foram aplicadas em cada biomarcador isoladamente, levando em consideração o período de avaliação do desfecho, isto é, uma análise do efeito agudo (imediatamente antes e após a intervenção) e uma análise do efeito após um período de intervenção. Como o dia 7 foi o ponto de avaliação comum na maioria dos estudos, a metanálise foi realizada utilizando os valores desse período. Quando não foi possível, foram aplicados os valores pós-intervenção disponíveis, conforme evidenciado nos estudos de (AKAR et al., 2017; KOUTSIOUMPA et al., 2018; LO RE et al., 2023). O estudo conduzido por Kayambu et al. (2015) foi incluído em ambas as avaliações, pois apresentou resultados tanto para o efeito agudo quanto para após período de intervenção.

Foi realizada uma metanálise para destacar os efeitos da EENM sobre biomarcadores em pacientes críticos. Os resultados mostraram uma diminuição significativa do SMD% nos níveis séricos de PCR [SMD: -0,74 (-1,09, -0,4),  $p < 0,0001$ ] e um aumento nos níveis de IL-10 [SMD: +0,6 (0,11, 1,08),  $p = 0,02$ ] no efeito agudo. Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas nos biomarcadores IL-6, TNF-alfa, IGF-1, IFN-gama e Lactato. Um modelo de efeitos aleatórios foi adotado devido ao baixo número de ECRs incluídos e à alta heterogeneidade na intervenção de reabilitação. Devido à disponibilidade limitada de estudos, a IL-8 foi excluída da metanálise.

### 5.5.1 IL-10

Quatro estudos forneceram dados sobre os níveis de IL-10. Dois desses estudos (50%, 2/4) investigaram o efeito agudo da EENM na IL-10, enquanto outros três estudos (75%, 3/4) analisaram a influência da intervenção do primeiro ao sétimo dia nessa interleucina (Figura 5). Foi observado aumento dos níveis de IL-10 na análise do efeito agudo para o grupo EENM.

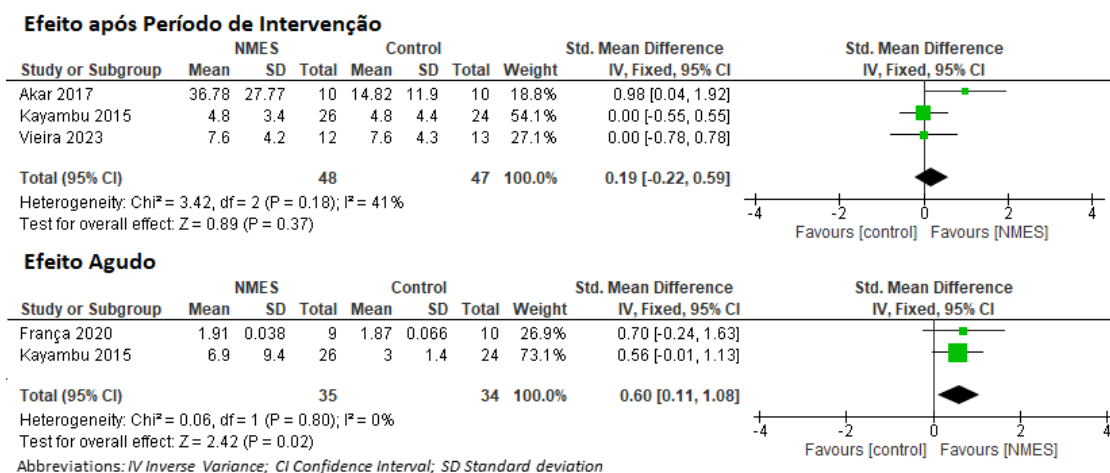


Figura 5. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-10.

### 5.5.2 PCR

Três estudos forneceram dados sobre os níveis de PCR. Foi encontrada redução da PCR ao longo de sete dias para o grupo EENM (Figura 6).

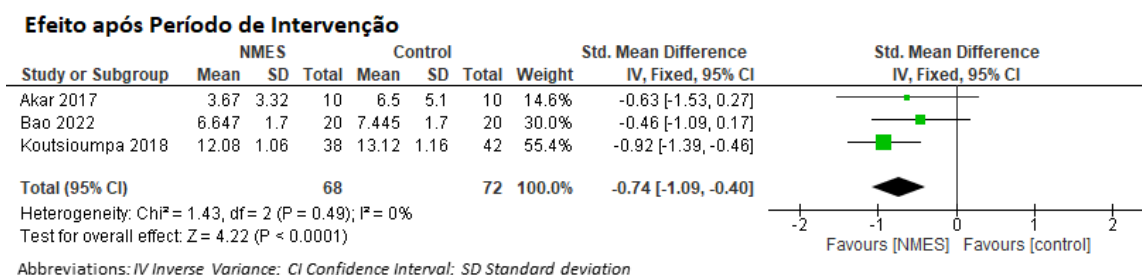


Figura 6. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle no PCR.

### 5.5.3 TNF- $\alpha$

Não houve efeito significativo da EENM ou das intervenções no grupo controle sobre os níveis de TNF- $\alpha$  ao longo dos cinco estudos. Em dois desses estudos (40%, 2/5), foi investigado o impacto agudo da EENM nos níveis de TNF- $\alpha$ , ao passo que em quatro estudos (80%, 4/5), a análise abrangeu o efeito da intervenção do primeiro ao sétimo dia para esta citocina (Figura 7).

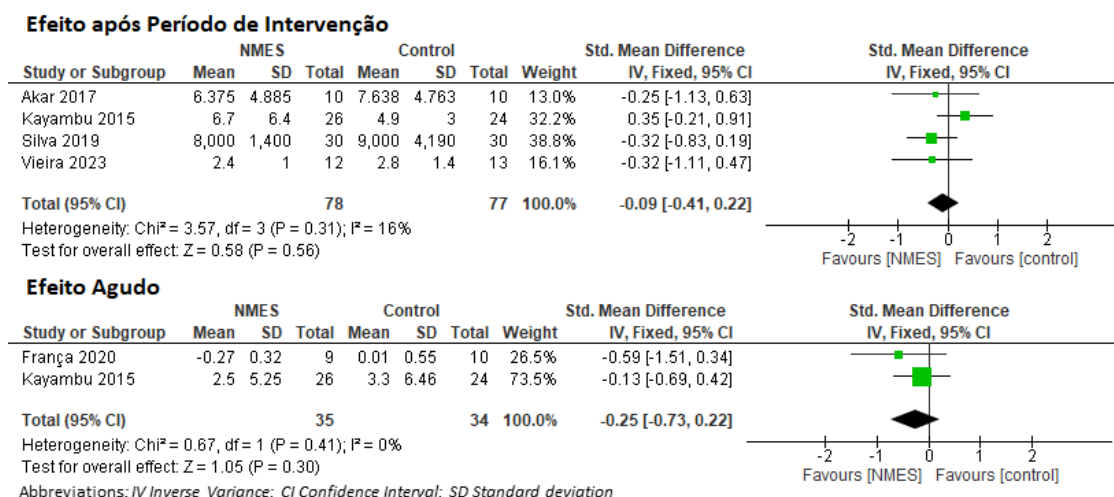


Figura 7. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle no TNF- $\alpha$ .

### 5.5.4 IGF-1

Dois estudos foram incluídos na metanálise para avaliar os níveis de IGF-1 quanto ao efeito da EENM ao longo de sete dias. Como resultado, não houve diferença significativa (Figura 8).

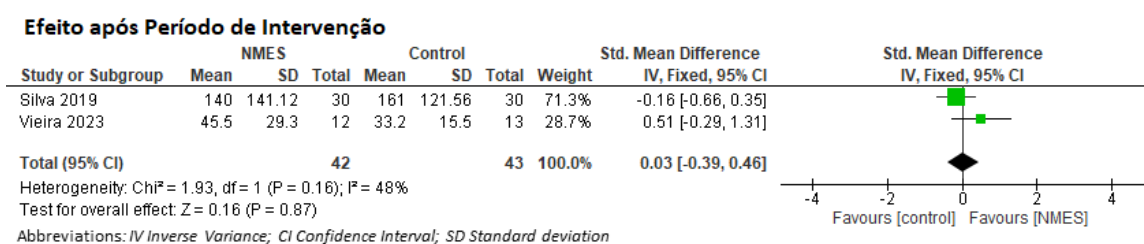


Figura 8. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IGF-1.

### 5.5.5 IFN-Y

Também não foi encontrada diferença significativa na análise dos níveis de IFN-Y em 7 dias com o uso da EENM. Dois estudos fizeram parte dessa metanálise (Figura 9).

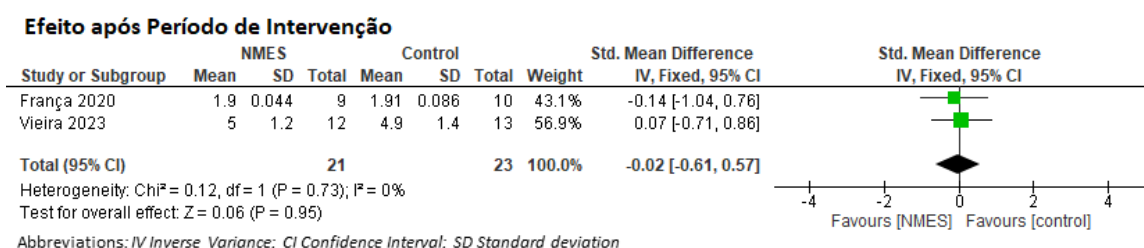


Figura 9. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IFN-Y.

### 5.5.6 IL-6

Um total de seis estudos relataram os níveis de IL-6. Dois estudos (33%, 2/6) analisaram o efeito agudo da EENM sobre a IL-6, enquanto cinco (83%, 5/6) analisaram o efeito da intervenção do dia 1 ao dia 7 para essa interleucina (Figura 10). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controle.

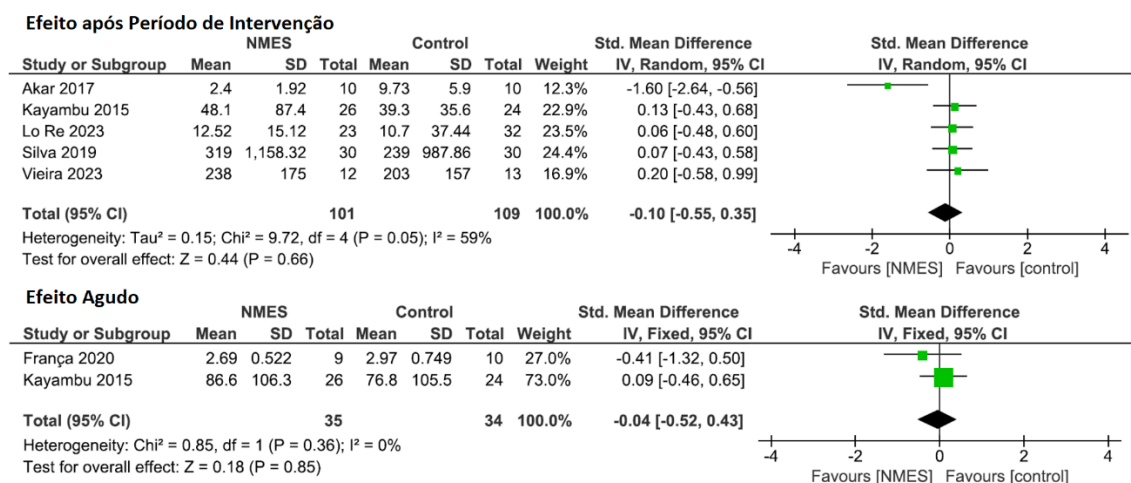


Figura 10. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle na IL-6.

### 5.5.7 Lactato

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle para o efeito da EENM sobre os níveis de lactato. Dois estudos fizeram parte dessa metanálise (Figura 11).

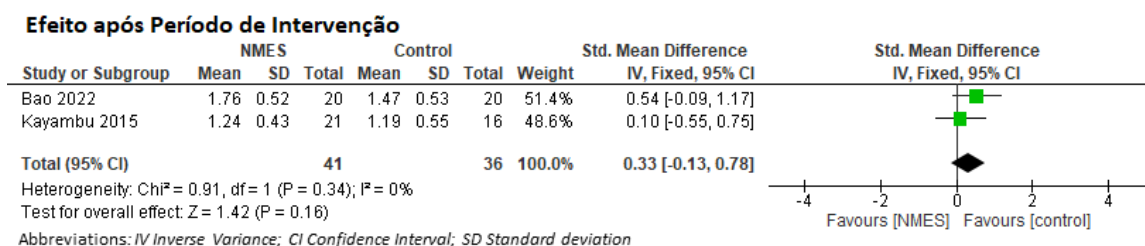


Figura 11. *Forest Plot* sobre o impacto da EENM vs grupo controle no Lactato.

## 5.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Cada artigo incluído nesta revisão sistemática foi analisado por dois avaliadores seguindo as diretrizes do Cochrane para ensaios clínicos randomizados, a fim de qualificar o risco de viés apresentado pelas metodologias de seus estudos. Nas Figuras 12 e 13, podemos

observar a pontuação total dos artigos incluídos na revisão sistemática para cada domínio de risco de viés. O risco de viés tendeu a ser menor em todos os domínios. Apenas três domínios apresentaram artigos com alto risco de viés, que foram aqueles relacionados ao viés de desempenho (3 artigos), viés de evasão (3 artigos) e viés de relato (1 artigo).

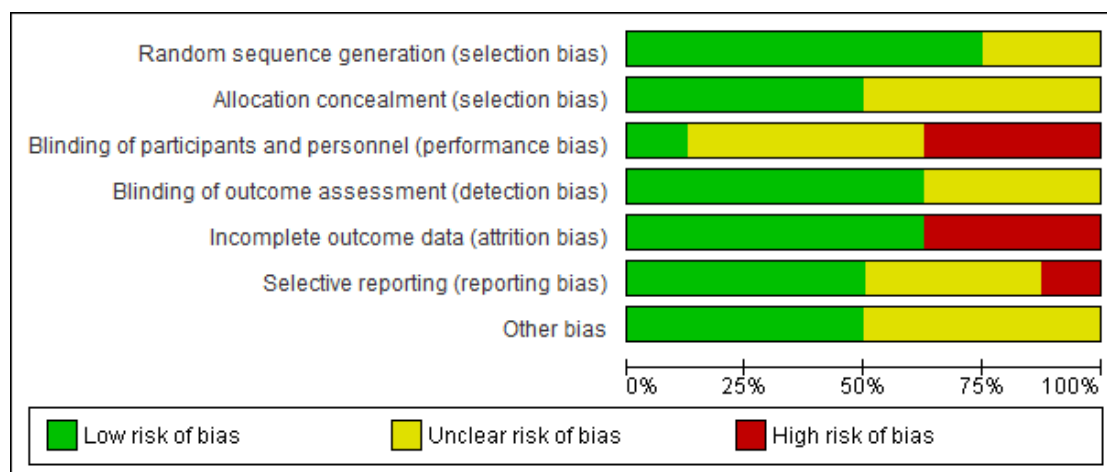


Figura 12: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentadas como percentagens em todos os estudos incluídos.

|                  | 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 |
|------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Akar 2017        | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | ?          |
| Bao 2022         | +                                           | +                                       | -                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| França 2020      | +                                           | ?                                       | -                                                         | ?                                               | -                                        | +                                    | ?          |
| Kayambu 2015     | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Koutsioumpa 2018 | ?                                           | ?                                       | -                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | ?          |
| Lo Re 2023       | +                                           | ?                                       | ?                                                         | +                                               | -                                        | ?                                    | ?          |
| Silva 2019       | +                                           | +                                       | ?                                                         | +                                               | -                                        | +                                    | +          |
| Vieira 2023      | +                                           | +                                       | ?                                                         | +                                               | +                                        | -                                    | +          |

Figura 13: Avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

## 5.7. ANÁLISE DO SISTEMA GRADE

Na avaliação GRADE foi encontrada evidência baixa para aumento do biomarcador IL-10 com o uso da EENM (efeito agudo) em estudos envolvendo pacientes críticos [SMD: +0,6 (0,11, 1,08),  $p = 0,02$ ]. Para redução do biomarcador PCR com o uso da EENM (após período de intervenção) [SMD: -0,74 (-1,09, -0,4),  $p < 0,0001$ ] foi encontrada evidência muito baixa. É relevante destacar que todas as outras metanálises conduzidas apresentaram igualmente evidência muito baixa de acordo com a GRADE. Essa classificação foi atribuída principalmente à alta imprecisão resultante de uma quantidade de participantes por grupos substancialmente inferior ao tamanho ideal da amostra, à evidência indireta pelo tempo de avaliação do desfecho definido em alguns artigos, além do elevado risco de viés identificado na maioria dos estudos incluídos (ver APÊNDICE B).

## 6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou 10 ECRs que avaliaram os efeitos da EENM sobre biomarcadores de pacientes críticos. A revisão com metanálise indica que o tratamento com EENM, voltado à prevenção e manutenção de força muscular em pacientes internados na UTI, aumenta os níveis de IL-10 imediatamente após terapia e reduz os níveis de PCR ao longo de um tratamento de 7 dias, quando comparados ao grupo controle.

A população foi caracterizada por diferentes diagnósticos clínicos como: DPOC, insuficiência respiratória, TCE, pós operatório de cirurgia cardíaca, sepse e miopatia, corroborando descrição realizada por Balke et al (2022). Todos os pacientes utilizaram VMI, estando portanto, em estado de insuficiência respiratória, suporte avançado de vida, limitação à mobilidade e restrição ao leito.

Segundo Friedrich et al. (2015) apesar da perda de massa e fraqueza muscular terem origem multifatorial, tais disfunções são mais frequentes nos pacientes que fazem uso de VMI (GRUTHER et al., 2010), especialmente quando acompanhada de outros fatores de risco como idade avançada, exposição a agentes farmacológicos e neuro/miotóxicos, sepse grave, disfunção de múltiplos órgãos e inflamação sistêmica (CAMPOS et al., 2022).

Embora o mecanismo subjacente à deterioração muscular ainda não esteja totalmente compreendido, há evidências que relacionam a interação das citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo com os estados de inatividade, elegendo-os como elementos-chave para o estabelecimento da disfunção muscular (RIBEIRO et al., 2017). É desafiador estabelecer relações, associações ou co-relações entre tais aspectos, considerando o contexto clínico, funcional e terapêutico em que esses pacientes se encontram.

Em situações como a sepse, por exemplo, afecção cuja fisiopatologia é complexa, questiona-se se há um único biomarcador preditor de melhor ou pior prognóstico. É mais provável que uma combinação de diferentes marcadores, influenciados por distintas vias, prevejam melhor os desfechos clínicos e funcionais (GRIFFITH et al., 2016; MÉNDEZ HERNÁNDEZ; RAMASCO RUEDA, 2023).

Entre os marcadores inflamatórios, o PCR tem sido apontado como um importante indicador de mortalidade e condições adversas (LAVILLEGRAND et al., 2021; ZHANG; NI, 2011). Os resultados da metanálise apresentados na Figura 6 revelaram que a EENM gerou efeitos significativos em termos da redução no nível sérico de PCR [SMD -0,74 (-1,09, -0,4),

$p < 0,0001$ )). No entanto, é importante destacar que nos estudos individuais, apenas o de Akar et al. (2017) apresentou uma redução significativa. Essa limitação pode estar, em parte, relacionada a fatores como tamanho da amostra, tamanho do efeito e protocolo de intervenção ao aplicar a EENM.

Apesar da baixa heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ) entre os três estudos que avaliaram o PCR (Figura 6), dois deles aplicaram a corrente durante cinco dias na semana e em mais de um grupo muscular (AKAR et al., 2017; BAO et al., 2022). No estudo de Koutsioumpa et al. (2018), as sessões de EENM foram realizadas com duração de 60 minutos em um único grupo muscular.

A persistência de níveis elevados de PCR pode refletir a falha das estratégias de tratamento em controlar a infecção e inflamação sistêmica, sendo o nível de PCR indicador de segurança do paciente (BAO et al., 2022; HOMMA et al., 2022). Independente do estágio da doença, em adultos, níveis mais elevados de citocinas inflamatórias circulantes como IL-6, PCR e TNF- $\alpha$  estão associados a uma menor força muscular e massa muscular (TUTTLE; THANG; MAIER, 2020). Vale ressaltar que o PCR é um marcador de baixa especificidade e pode sofrer variação por diversos fatores (HEILMANN; GREGORIANO; SCHUETZ, 2019).

Os resultados apresentados na Figura 5 demonstram um aumento nos níveis de IL-10 [SMD: +0,6 (0,11, 1,08),  $p = 0,02$ ]] no efeito agudo da EENM em pacientes críticos. Witteveen et al. (2017) examinaram se pacientes com FMA-UTI apresentavam um padrão diferente de marcadores inflamatórios sistêmicos em comparação com aqueles que não desenvolveram FMA-UTI. Foi constatado que a inflamação sistêmica aumenta nos primeiros dias após admissão na UTI nos que possuíam FMA-UTI, destacando a IL-10 como um marcador relevante na fisiopatologia dessa condição. Observou-se também associação tanto em pacientes com sepse quanto naqueles sem sepse.

Assim como diversas citocinas atuam na resposta SIRS, há também participação de citocinas cuja função é restaurar a homeostase a partir de um estado inflamatório. Essa segunda condição é reconhecida como Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS). Dentre as citocinas envolvidas, destaca-se a IL-10, tendo sido caracterizada inicialmente em 1990 e evidenciando sua capacidade de regular subpopulações de células do sistema imunológico (WARD; CASSERLY; AYALA, 2008). A IL-10, produzida por linfócitos e monócitos, desempenha um papel anti-inflamatório significativo ao contribuir para a atenuação de lesões mediadas por TNF- $\alpha$  durante episódios de sepse. Seus

níveis elevados demonstram correlação com ocorrência de estado de choque (KIM; DEUTSCHMAN, 2000).

Diferentes estudos têm demonstrado aumento nas concentrações de IL-10 após aplicação aguda do exercício. O estudo de Carvalho et al. (2020) demonstra um aumento nos níveis séricos de IL-10 em pacientes críticos após aplicação de cicloergometria passiva. Já o estudo de Winkelmann et al. (2012) revela uma associação do aumento de IL-10 com a duração do exercício agudo, onde o grupo com uma duração entre 15-60 minutos alterou positivamente a desregulação inflamatória em pacientes adultos intubados em comparação ao grupo com duração entre 5-25 minutos. Essa constatação pode ajudar a analisar o resultado obtido no estudo de França et al. (2020), que não observou um aumento significativo nos níveis de IL-10. Notavelmente, esse estudo teve a menor duração de aplicação da EENM entre os estudos incluídos na Tabela 3 (20 minutos), sugerindo que sessões mais longas, com duração entre 30-60 minutos, podem proporcionar efeitos benéficos mais expressivos.

Em relação ao efeito crônico, o estudo de Kayambu et al. (2015), incluído em nossa metanálise com sessões de 30 minutos, observou uma associação significativa. Pacientes críticos com sepse que receberam reabilitação física precoce, incluindo EENM, apresentaram um aumento significativo nos níveis de IL-10 até a alta da UTI. Portanto, diante do crescente corpo de evidências sobre o papel do exercício físico na regulação da cascata inflamatória, a EENM como modalidade de exercício pode ser considerada útil e justifica ser investigada quanto ao seu potencial papel nesse sistema inflamatório.

Dada a associação da IL-10 como um possível indicador da FMA-UTI, nossa metanálise revela que a EENM aumenta, de maneira aguda, os níveis da citocina IL-10, conhecida por sua ação anti-inflamatória benéfica. Apesar da sugerida relação entre IL-10 e disfunção muscular, nesse estudo não foi possível realizar metanálise do desfecho de força muscular, uma vez que, dos dois artigos analisados, um (França et al. 2020) não tinha o objetivo específico de abordar essa análise. Futuros estudos em maior escala deveriam analisar a relação dessa interleucina e força muscular após o uso da EENM.

Vale a pena mencionar que apesar de Silva et al. (2019) analisar o marcador IL-10, os valores obtidos não foram disponibilizados, nem estão presentes nos materiais suplementares. O autor foi contactado e justificou que por fatores confundidores, em diversas amostras, não foi possível analisar de forma precisa os resultados. Isso ocorreu por erros na leitura ou por perda de material no armazenamento. A citocina IL-10 foi uma delas e um dos revisores solicitou a retirada desses dados, resultando na impossibilidade da sua disponibilização.

Outro ponto importante a ser discutido é que não há informações sobre uma contração mínima e/ou número de sessões necessárias para estimular a secreção de miocinas. É provável que exista uma relação de dose-efeito entre a intensidade da EENM e outras variáveis. No entanto, são necessárias investigações adicionais para esclarecer a relação de dose entre a intensidade da EENM e diversos parâmetros, tais como frequência, duração, músculos envolvidos e a secreção de miocinas (SANCHIS-GOMAR et al., 2019).

Os estudos analisados nesse trabalho utilizaram a EENM em diversos grupos musculares com diferentes parâmetros de estimulação (frequência, largura de pulso, intensidade, duração), e não há consenso sobre as configurações ideais para prevenir perda de força muscular em pacientes críticos (XU et al., 2024). Com base nos resultados da revisão sistemática de Balke et al. (2022), sugere-se que a EENM seja realizada em sessões diárias de 50 a 60 minutos com um *duty cycle* de 45%, o que caracteriza um tempo médio de contração efetiva de 25 minutos.

A abordagem recomendada prescreve o uso de um pulso largo e alta frequência; especificamente para o músculo quadríceps, uma frequência de 50Hz combinada com uma largura de pulso de 375  $\mu$ s é recomendada. A intensidade da estimulação deve causar contrações musculares visíveis, idealmente configurada com uma intensidade mínima de 50 mA, mas não deve exceder 100 mA. Em nosso estudo, a maioria dos testes apresentou parâmetros de estimulação que estavam próximos dessas recomendações, predominantemente optando por uma frequência de 50Hz e uma largura de pulso de 400  $\mu$ s para induzir contrações musculares visíveis. No entanto, a determinação de parâmetros ainda não está resolvida, destacando a necessidade de mais investigações para identificar as configurações ótimas da EENM em pacientes críticos (BALKE et al., 2022).

É importante considerar que alguns processos inflamatórios são agudos e outros, crônicos. Assim, citocinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 podem estar aumentadas em ambas as fases. A IL-6 é produzida por macrófagos, células T e alguns tecidos como por exemplo o adiposo e o musculoesquelético. A depender de sua via de produção, a IL-6 pode atuar contribuindo para o perpetuar ou conter o processo inflamatório. Quando o músculo contrai efetivamente, reduzindo níveis de glicose, a produção de IL-6 contribuirá para regulação da inflamação em adipócitos (SCHEFFER; LATINI, 2020). Apesar da IL-6 ter sido analisada em 7 dos 10 estudos incluídos, não foram encontradas diferenças em seus níveis após aplicação da EENM, seja ela aguda ou crônica.

Assim como o TNF- $\alpha$ , a IL-6 atua no sistema imune inato e dependendo do nível de agressão, seus níveis elevados e persistentes têm relação com a resposta imunológica ao agressor. Ao TNF- $\alpha$  cabe o efeito quimiotático necessário para atrair neutrófilos e linfócitos e sendo o principal mediador da resposta inflamatória (OBERHOLZER; OBERHOLZER; MOLDAWER, 2000). Nos estudos que verificaram níveis de TNF- $\alpha$  após aplicação da EENM, também não foram encontradas diferenças nas fases aguda ou crônica pós terapia.

É possível que fatores concomitantes ao estado inflamatório e infeccioso do paciente tenham interferido no resultado dos estudos. Idade, sexo, período de coleta de IGF-1 e IFN- $\gamma$ , podem justificar não alteração nos seus valores após a intervenção com EENM (efeito tardio) (Figuras 8 e 9).

Quanto a segurança da EENM, poucos artigos trazem biomarcadores de forma clara relacionados à segurança dessa terapia. Além do PCR citado acima, Bao et al. (2022) também elenca o tempo de protrombina (PT) e ácido láctico como marcadores de segurança a serem monitorados durante a terapia. Segundo Homma et al. (2022), em idosos do PCR, a Creatina quinase (CK) e IL-6 podem indicar segurança para aplicação da EENM em idosos submetidos à hemodiálise, relacionando esses marcadores a dano muscular e inflamação.

A identificação mais sensível de lesão muscular em exames laboratoriais é a presença de um nível elevado de CK, sendo usado em estudos para avaliar segurança da EENM. Na ausência de infarto do miocárdio ou cerebral, CK > 5000 U/l indica uma lesão muscular grave (HUERTA-ALARDÍN; VARON; MARIK, 2005). Kemmler et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática sobre a segurança das aplicações de EENM na qual não foram relatados efeitos colaterais adversos nas aplicações da terapia de corpo inteiro (WB-EMS), mas identificou vários estudos com níveis de CK induzidos por EENM indicando rabdomiólise moderada a grave, possivelmente devido à intensidade excessivamente alta durante as sessões iniciais de treinamento, sugerindo a necessidade de redução na intensidade ou tempo de tratamento durante a primeira aplicação de EENM.

Foi previamente relatado que a EENM pode causar lesões musculares, identificadas por mudanças na estrutura histológica das fibras musculares e do tecido conjuntivo, o que leva ao aumento da atividade sérica da CK (KÄSTNER; BRAUN; MEYER, 2015). Na condição de rabdomiólise, uma sequência de eventos desencadeia danos às células musculares, resultando na ruptura da membrana celular e liberação de seu conteúdo intracelular para a circulação periférica. Os marcadores que exercem maior impacto no corpo nessa situação são a proteína mioglobina e a enzima CK (ESTES, 2018). Embora esses

marcadores sejam frequentemente mencionados e associados à rabdomiólise, somente um estudo nessa revisão sistemática avaliou o biomarcador CK. Portanto, futuras pesquisas sobre EENM poderiam incorporar a mioglobina e a CK como biomarcadores para avaliar a segurança dessa terapia.

Kayambu; Boots e Paratz (2015) destacam o lactato sanguíneo como marcador para segurança do exercício, visando que o exercício não gerasse glicólise anaeróbica, mas não foi observada significância estatística para esse parâmetro.

Apesar da EENM ser um recurso terapêutico, necessário, eficaz e seguro para ser aplicado em pacientes críticos, os estudos incluídos nessa revisão, apresentaram alto risco de viés, tamanho da amostra reduzida, não padronização de protocolos, dos parâmetros e dispositivos de eletroestimulação. Também não foram encontradas padronizações nos tipos de marcadores avaliados. A heterogeneidade metodológica limitou a realização das metanálises e a constatação de um protocolo mais eficaz de intervenção. Além disso, a baixa quantidade de estudos que atendam aos nossos critérios de inclusão e avaliem biomarcadores em pacientes críticos submetidos à EENM, sugere fortemente que esta temática carece de pesquisas mais robustas.

Enfim, corroboramos Menges et al. (2021), ao afirmarem que a heterogeneidade da população de estudo, das modalidades, intensidades e momentos das intervenções por vezes são fatores limitantes para que os resultados de eficácia das terapias sejam obtidas com clareza.

## 7. CONCLUSÃO

A evidência disponível demonstra que a EENM é uma modalidade de terapia capaz de provocar alterações no perfil inflamatório de pacientes críticos. O efeito agudo obtido após aplicação da terapia, é caracterizado pelo aumento da citocina anti-inflamatória IL-10, enquanto na fase mais tardia pela redução do marcador pró-inflamatório PCR.

Esta é a primeira revisão sistemática com metanálise que analisa o efeito da EENM sobre marcadores biológicos em pacientes críticos. Ao considerarmos o alto risco de viés, baixo tamanho das amostras, heterogeneidade metodológica, não padronização na avaliação dos marcadores biológicos e baixa quantidade de estudos que atendam aos nossos critérios de inclusão, sugere-se fortemente que estudos adicionais dentro dessa temática, sejam realizados.

## REFERÊNCIAS

- ABDELLAOUI, A. et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: A pilot study. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 4, p. 781–788, 2011.
- AIDA FIELD-RIDLEY et al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness (ICU-AW) is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. **Pediatr Crit Care Med**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2017.
- AKAR, O. et al. Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in patients with COPD followed in intensive care unit. **Clinical Respiratory Journal**, v. 11, n. 6, p. 743–750, 2017.
- ALI, N. A. et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 3, p. 261–268, 2008.
- ALVES, I. G. N. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on exercise capacity, muscle strength and quality of life in COPD patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Clinical Rehabilitation**, v. 36, n. 4, p. 449–471, 2022.
- AMIDEI, C.; SOLE, M. LOU. Physiological Responses to Passive Exercise in Adults Receiving Mechanical Ventilation. **American Journal of Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 337–348, 1 jul. 2013.
- BALKE, M. et al. Therapeutic Potential of Electromyostimulation (EMS) in Critically Ill Patients—A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, v. 13, 2022.
- BAO, W. et al. Prevention of muscle atrophy in ICU patients without nerve injury by neuromuscular electrical stimulation: a randomized controlled study. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 23, n. 1, p. 780, ago. 2022.
- BATT, J.; HERRIDGE, M. S.; DOS SANTOS, C. C. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective. **Thorax**, v. 74, n. 11, p. 1091–1098, 2019.
- BLOCH, S. A. A. et al. Sustained elevation of circulating growth and differentiation factor-15 and a dynamic imbalance in mediators of muscle homeostasis are associated with the development of acute muscle wasting following cardiac surgery. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 4, p. 982–989, 2013.
- CAMPOS, D. R. et al. Early neuromuscular electrical stimulation in addition to early mobilization improves functional status and decreases hospitalization days of critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 50, n. 7, p. 1116–1126, 2022.
- CANELHAS, M. et al. Impact of mechanical ventilation time on functional capacity and muscular strength of patients under intensive care. **Fisioterapia em Movimento**, v. 35, 2022.
- CARVALHO, M. T. X. et al. Acute effect of passive cycling exercise on serum levels of interleukin-8 and interleukin-10 in mechanically ventilated critically ill patients. **International Journal of Therapy and Rehabilitation**, v. 27, n. 9, p. 1–7, 2 set. 2020.
- CERQUEIRA, T. C. F. et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on functional exercise capacity in patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 36, n. 6, p. 789–800, 2022.

CHEN, Y. H. et al. Effects of electrical muscle stimulation in subjects undergoing prolonged mechanical ventilation. **Respiratory Care**, v. 64, n. 3, p. 262–271, 2019.

CHENG, M. et al. Endogenous interferon- $\gamma$  is required for efficient skeletal muscle regeneration. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 294, n. 5, 2008.

CHEVION, S. et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 9, p. 5119–5123, 2003.

DE GOMES FIGUEIREDO, T. et al. Functional electrical stimulation cycling-based muscular evaluation method in mechanically ventilated patients. **Artificial Organs**, n. April 2023, p. 254–262, 2023.

DE MARIA, Y. Y. D. M.; MIRANDA, M. J. **PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RESPOSTA RELACIONADA A NEURODEGENERAÇÃO DE CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO EM SITUAÇÕES DE INFECÇÃO VIRAL**. Revista InterSaúde, v. 1, n. 2. Anais...2020.

DOIRON, K. A.; HOFFMANN, T. C.; BELLER, E. M. **Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit** Cochrane Database of Systematic Reviews John Wiley and Sons Ltd, , 27 mar. 2018.

ESTES, M. E. Z. Rhabdomyolysis after exercise with an electrical muscle stimulator. **The Nurse Practitioner**, v. 43, n. 9, p. 8–12, set. 2018.

FAN, E. et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 12, p. 1437–1446, 2014.

FISCHER, A. et al. Muscle mass, strength and functional outcomes in critically ill patients after cardiothoracic surgery: does neuromuscular electrical stimulation help? The Catastim 2 randomized controlled trial. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 30, 29 jan. 2016.

FISSE, A. L. et al. New Approaches to Critical Illness Polyneuromyopathy: High-Resolution Neuromuscular Ultrasound Characteristics and Cytokine Profiling. **Neurocritical Care**, v. 35, n. 1, p. 139–152, 2021.

FRANCA, 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, 2020.

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. 1–8, 2020.

GRIFFITH, D. M. et al. Systemic inflammation after critical illness: relationship with physical recovery and exploration of potential mechanisms. **Thorax**, v. 71, n. 9, p. 820–829, 1 set. 2016.

GROEHS, R. 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, out. 2016.

- GRUNOW, J. J. et al. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 308, 10 dez. 2019.
- GUTIÉRREZ-ARIAS, R. E. et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on the duration of mechanical ventilation. **Respiratory Care**, v. 66, n. 4, p. 679–685, 2021.
- HAWLEY, J. A. et al. Integrative biology of exercise. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 738–749, 2014.
- HEILMANN, E.; GREGORIANO, C.; SCHUETZ, P. Biomarkers of Infection: Are They Useful in the ICU? **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 04, p. 465–475, 4 ago. 2019.
- HERMANS, G. et al. Interobserver agreement of medical research council sum score and handgrip strength in the intensive care unit. **Muscle and Nerve**, v. 45, n. 1, p. 18–25, 2012.
- HERMANS, G.; VAN DEN BERGHE, G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2015.
- HOLEČEK, M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. **Nutrition & Metabolism**, v. 15, n. 6, p. 1–12, 2018.
- HOMMA, M. et al. Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation in Older Hemodialysis Patients with Reduced Physical Activity: A Randomized Controlled Pilot Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, p. 6170, 19 out. 2022.
- HOTCHKISS, R. S. et al. The sepsis seesaw: Tilting toward immunosuppression. **Nature Medicine**, v. 15, n. 5, p. 496–497, 2009.
- HRUSKA, P. Early Mobilization of Mechanically Ventilated Patient. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 413–424, 2016.
- HUANG, C. H. et al. Hospitalization-associated muscle weakness and functional outcomes among oldest old patients: A hospital-based cohort study. **Experimental Gerontology**, v. 150, n. 201, p. 111353, 2021.
- HUERTA-ALARDÍN, A. L.; VARON, J.; MARIK, P. E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - An overview for clinicians. **Critical Care**, v. 9, n. 2, p. 158–169, 2005.
- ITO, S. et al. Association between Low Muscle Mass and Inflammatory Cytokines. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.
- JONES, S. et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 10, 17 out. 2016.
- JUBEAU, M. et al. Comparison between voluntary and stimulated contractions of the quadriceps femoris for growth hormone response and muscle damage. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 1, p. 75–81, 2008.
- KASPY, M. S. et al. The Effects of Branched-Chain Amino Acids on Muscle Protein Synthesis, Muscle Protein Breakdown, and Associated Molecular Signalling Responses in Humans: An Update. **Nutrition Research Reviews**, 2023.
- KÄSTNER, A.; BRAUN, M.; MEYER, T. Two Cases of Rhabdomyolysis After Training With Electromyostimulation by 2 Young Male Professional Soccer Players. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 25, n. 6, p. e71–e73, nov. 2015.
- KATSOGIANNI A, VASILEIADIS I, PETROCHEILOU G, PATSAKI E, SIDIRAS G,

NANAS S, STRANJALIS G, R. C. K. E. Effect of Different Neuromuscular Electrical Stimulation Protocols on Muscle Mass in Intensive Care Unit Patients: A Pilot Study. **Health Science Journal**, v. 13, n. 3, p. 633, 2019.

KAYAMBU, G.; BOOTS, R. J.; PARATZ, J. D. Early rehabilitation in sepsis: A prospective randomised controlled trial investigating functional and physiological outcomes The i-PERFORM Trial (Protocol Article). **BMC Anesthesiology**, v. 11, 2011.

KAYAMBU, G.; BOOTS, R.; PARATZ, J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 5, p. 865–874, 2015.

KEMMLER, W. et al. Efficacy and Safety of Low Frequency Whole-Body Electromyostimulation (WB-EMS) to Improve Health-Related Outcomes in Non-athletic Adults. A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. MAY, 23 maio 2018.

KIM, P. K.; DEUTSCHMAN, C. S. INFLAMMATORY RESPONSES AND MEDIATORS. **Surgical Clinics of North America**, v. 80, n. 3, p. 885–894, jun. 2000.

KOUTSIOUMPA, E. 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.

KRESS, J. P.; HALL, J. B. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p. 1626–1635, 2014.

LAD, H. et al. Intensive care unit-acquired weakness: Not just another muscle atrophying condition. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 1–30, 2020.

LAGO, A. F. et al. Effects of physical therapy with neuromuscular electrical stimulation in acute and late septic shock patients: A randomised crossover clinical trial. **PLoS ONE**, v. 17, n. 2 February, p. 1–12, 2022.

LAVILLEGRAND, J.-R. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. **Annals of Intensive Care**, v. 11, n. 1, p. 9, 13 dez. 2021.

LIU, M. et al. Intervention effect of neuromuscular electrical stimulation on ICU acquired weakness: A meta-analysis. **International Journal of Nursing Sciences**, v. 7, n. 2, p. 228–237, 2020.

LO RE, V. et al. COGNITIVE OUTCOMES IN PATIENTS TREATED WITH POST-OPERATIVE ELECTRICAL STIMULATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (CABG). **Neurological Sciences**, v. 43, p. S423–S424, 2022.

LO RE, V. et al. Cognitive outcomes in patients treated with neuromuscular electrical stimulation after coronary artery bypass grafting. **Frontiers in Neurology**, v. 14, 2023.

MALHOTRA, R. et al. Normative Values of Hand Grip Strength for Elderly Singaporeans Aged 60 to 89 Years: A Cross-Sectional Study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 9, p. 864.e1-864.e7, 2016.

MEDRINAL, C. et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: A randomised cross-over trial. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 1–8, 2018.

MÉNDEZ HERNÁNDEZ, R.; RAMASCO RUEDA, F. Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 2, p. 333, 15 fev. 2023.

MOREAU, D. et al. Effects of electromyostimulation and strength training on muscle soreness, muscle damage and sympathetic activation. **Journal of Sports Sciences**, v. 13, n. 2, p. 95–100, 1995.

MÜLLER, P. et al. Lactate and BDNF: Key mediators of exercise induced neuroplasticity? **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, 2020.

NAKANISHI, N. et al. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 11, p. E997–E1003, 2020.

NAKANISHI, N.; TAKASHIMA, T.; OTO, J. Muscle atrophy in critically ill patients : a review of its cause, evaluation, and prevention. **The journal of medical investigation : JMI**, v. 67, n. 1.2, p. 1–10, 2020.

NUSSBAUM, E. L. et al. Neuromuscular electrical stimulation for treatment of muscle impairment: Critical review and recommendations for clinical practice. **Physiotherapy Canada**, v. 69, n. 5 Special Issue, p. 1–76, 2017.

OBERHOLZER, A.; OBERHOLZER, C.; MOLDAWER, L. L. Cytokine signaling - Regulation of the immune response in normal and critically ill states. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 4 SUPPL., 2000.

OHARA, D. G. et al. Função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos em indivíduos com doença falciforme. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 18, n. 1, p. 79–87, 2014.

PEDERSEN, B. K. Muscles and their myokines. **Journal of Experimental Biology**, v. 214, n. 2, p. 337–346, 2011.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, abr. 2005.

PINSKY, M. R. Sepsis : A Pro- and Anti-Inflammatory Disequilibrium Syndrome. v. 132, p. 354–366, 2001.

REID, M. B.; LÄNNERGREN, J.; WESTERBLAD, H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ : Involvement of muscle myofilaments. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 479–484, 2002.

REID, M. B.; LI, Y. P. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and muscle wasting: A cellular perspective. **Respiratory Research**, v. 2, n. 5, p. 269–272, 2001.

RIBEIRO, L. C. et al. Acute Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation on Oxidative Stress and Hematological Parameters in Critical Patients. **Journal of Immunobiology**, v. 02, n. 03, 2017.

ROBINSON, B. W. S.; MCLEMORE, T. L.; CRYSTAL, R. G. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 75, n. 5, p. 1488–1495, 1985.

SACILOTTO, M. C. B. et al. A Simpler and Shorter Neuromuscular Electrical Stimulation

Protocol Improves Functional Status and Modulates Inflammatory Profile in Patients with End-Stage Congestive Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 6, p. 484–495, 2017.

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.

SAYERS, S. P.; CLARKSON, P. M. Short-term immobilization after eccentric exercise. Part II: Creatine kinase and myoglobin. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 5, p. 762–768, 2003.

SBRUZZI, G.; PLENTZ, R. D. M. Bases da estimulação elétrica neuromuscular. In: **Profisio - Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória - Ciclo 1**. [s.l.: s.n.]. v. 1p. 9–39.

SCHEFFER, D. DA L.; LATINI, A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, 2020.

SCHEFOLD, J. C. et al. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 6, p. 1399–1412, dez. 2020.

SCHUJMAN, D. S. et al. Impact of a progressive mobility program on the functional status, respiratory, and muscular systems of ICU patients: A randomized and controlled trial. **Critical Care Medicine**, p. 491–497, 2020.

SCHWEICKERT, W. D.; HALL, J. ICU-acquired weakness. **Chest**, v. 131, n. 5, p. 1541–1549, 2007.

SEGRS, J. et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 6, p. 1082–1088, 2014.

SEGRS, J. et al. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients – A within subject randomized controlled trial. **Journal of Critical Care**, v. 62, p. 65–71, 2021.

SEPÚLVEDA-JOFRE, P. et al. Skeletal muscle atrophy in critical ill patients and the use of electrical stimulation as a treatment strategy: Recommendations for clinical practice. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 40, p. 14–22, 2021.

SILVA, P. E. et al. Safety and feasibility of a neuromuscular electrical stimulation chronaxie-based protocol in critical ill patients: A prospective observational study. **Journal of Critical Care**, v. 37, p. 141–148, 2017.

SILVA, P. E. 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. 59, 2019.

SOUZA, M. T.; MEDEIROS, W. M. Muscle damage induced by neuromuscular electrical stimulation (NMES) with frequencies of 30 Hz and 100 Hz. **Acta Fisiátrica**, v. 22, n. 1, p. 19–23, 2015.

STEELAND, S.; LIBERT, C.; VANDENBROUCKE, R. E. A new venue of TNF targeting. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, 2018.

STEFANO, C. et al. Neuromuscular electrical stimulation acutely mobilizes endothelial progenitor cells in critically ill patients with sepsis. **Annals of intensive care**, v. 6, n. 1, 2016.

TIPPING, C. J. et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 171–183, 2017.

TUTTLE, C. S. L.; THANG, L. A. N.; MAIER, A. B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 64, n. August, p. 101185, 2020.

VIEIRA, L. et al. Early Neuromuscular Electrical Stimulation Preserves Muscle Size and Quality and Maintains Systemic Levels of Signaling Mediators of Muscle Growth and Inflammation in Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Clinical Trial. **Critical care research and practice**, v. 2023, p. 9335379, 2023.

VIVODTZEV, I. et al. Tolerance and physiological correlates of neuromuscular electrical stimulation in COPD: A pilot study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–9, 2014.

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. 53–59, mar. 2015.

WARD, N. S.; CASSERLY, B.; AYALA, A. The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically Ill Patients. **Clinics in Chest Medicine**, v. 29, n. 4, p. 617–625, dez. 2008.

WATANABE, S. et al. Changes in barriers to implementing early mobilization in the intensive care unit: a single center retrospective cohort study. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 83, n. 3, p. 443–464, 2021.

WIESKE, L. et al. Neurofilaments as a plasma biomarker for ICU-acquired weakness: An observational pilot study. **Critical Care**, v. 18, n. 1, 20 fev. 2014.

WINKELMAN, C. Inactivity and Inflammation: Selected Cytokines as Biologic Mediators in. **Aacn Clinical Issues**, v. 15, n. 1, p. 74–82, 2004.

WITTEVEEN, E. et al. Muscle and nerve inflammation in intensive care unit-acquired weakness: A systematic translational review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 345, n. 1, p. 15–25, 2014.

WITTEVEEN, E. et al. Increased early systemic inflammation in ICU-acquired weakness; A prospective observational cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 6, p. 972–979, 2017.

WOLLERSHEIM, T. et al. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 528–539, 2014.

XU, C. et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation in critically ill adults with mechanical ventilation: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 1, p. 56, 25 jan. 2024.

ZAYED, Y. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Australian Critical Care**, v. 33, n. 2, p. 203–210, 2020.

ZHANG, W. et al. Risk prediction models for intensive care unit-acquired weakness in intensive care unit patients: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 16, n. 9, p. e0257768, 24 set. 2021.

ZHANG, Z.; NI, H. C-Reactive Protein as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 39, n. 5, p. 854–861, 1 set. 2011.

ZORN, C. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of the knee extensor muscles on muscle soreness and different serum parameters in young male athletes: Preliminary data. **British Journal of Sports Medicine**, v. 41, n. 12, p. 914–916, 2007.

## APÊNDICE A

### Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

| BASE DE DADOS | ESTRATÉGIA DE BUSCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DATA DE ACESSO |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| PUBMED        | #1 Critical care<br>#2 Intensive Care<br>#3 Surgical Intensive Care<br>#4 Critical illness<br>#5 Critical Illnesses<br>#6 Critically Ill<br>#7 Intensive Care Unit<br>#8 ICU<br>#9 Intensive Care Units<br>#10 Critical Illness Polyneuropathy<br>#11 Intensive care unit-acquired weakness<br>#12 Hospitalization<br><br>#13 Electrical Stimulation Therapy<br>#14 Therapeutic Electrical Stimulation<br>#15 Electrical Stimulation<br>#16 Neuromuscular stimulation<br>#17 Neuromuscular electrical stimulation<br>#18 NMES<br>#19 Electromyostimulation<br>#20 Electrostimulation<br><br>#21 Biomarkers<br>#22 Biological Marker<br>#23 Immune Markers<br>#24 Immunologic Markers<br>#25 Clinical Marker<br>#26 Biochemical Marker<br>#27 Cytokines<br>#28 Inflammatory markers<br>#29 Inflammation mediators<br>#30 Inflammation<br>#31 Acute phase proteins<br>#32 C-Reactive Protein<br>#33 Interleukin-6<br>#34 Tumor necrosis factor alpha<br>#35 Creatine Kinase<br>#36 Lactate dehydrogenase<br>#37 Blood lactate<br><br>#38 randomized controlled trial<br>#39 controlled clinical trial<br>#40 comparative study<br>#41 clinical trial<br>#42 randomized<br>#43 placebo<br>#44 drug therapy<br>#45 randomly<br>#46 trial<br>#47 groups<br><br>#48 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8<br>OR #9 OR #10 OR #11 OR #12<br><br>#49 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR<br>#19 #20<br><br>#50 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR<br>#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR | 19/03/2024     |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>#34 OR #35 OR #36 OR #37</p> <p>#51 #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47</p> <p>#48 AND #49 AND #50 AND #51</p> <p>Estratégia completa:<br/>         ((Critical care) OR (Intensive Care) OR (Surgical Intensive Care) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit–acquired weakness) OR (Hospitalization)) AND ((Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)) AND ((Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation mediators) 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)) 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))</p> |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>CENTRAL</b> | <p>#1 (Critical care) OR (Intensive Care) OR (Surgical Intensive Care) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit–acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>#2 (Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>#3 (Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation mediators) 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)</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>19/03/2024</p> <p>Filtro: trial</p>                                                                                                                                                                                        |
| <b>EMBASE</b>  | <p>‘Critical care’</p> <p>‘Intensive Care’</p> <p>‘Surgical Intensive Care’</p> <p>‘Critical illness’</p> <p>‘Critical Illnesses’</p> <p>‘Critically Ill’</p> <p>‘Intensive Care Unit’</p> <p>‘ICU’</p> <p>‘Intensive Care Units’</p> <p>‘Critical Illness Polyneuropathy’</p> <p>‘Intensive care unit–acquired weakness’</p> <p>‘Hospitalization’</p> <p>‘Electrical Stimulation Therapy’</p> <p>‘Therapeutic Electrical Stimulation’</p> <p>‘Electrical Stimulation’</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>19/03/2024</p> <p>Mapping:<br/>Map to preferred term in Emtree</p> <p>Search also as free text in all fields</p> <p>Explode using narrower Emtree terms</p> <p>Search as broadly as possible</p> <p>Search:<br/>Embase</p> |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|        | <p>'Neuromuscular stimulation'</p> <p>'Neuromuscular electrical stimulation'</p> <p>'NMES'</p> <p>'Electromyostimulation'</p> <p>'Electrostimulation'</p><br><p>'Biomarkers'</p> <p>'Biological Marker'</p> <p>'Immune Markers'</p> <p>'Immunologic Markers'</p> <p>'Clinical Marker'</p> <p>'Biochemical Marker'</p> <p>'Cytokines'</p> <p>'Inflammatory markers'</p> <p>'Inflammation mediators'</p> <p>'Inflammation'</p> <p>'Acute phase proteins'</p> <p>'C-Reactive Protein'</p> <p>'Interleukin-6'</p> <p>'Tumor necrosis factor alpha'</p> <p>'Creatine Kinase'</p> <p>'Lactate dehydrogenase'</p> <p>'Blood lactate'</p><br><p>'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/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*);de,ab,ti</p><br><p>Estratégia completa:</p> <p>('Critical care' OR 'Intensive Care' OR 'Surgical Intensive Care' OR 'Critical illness' OR 'Critical Illnesses' OR 'Critically Ill' OR 'Intensive Care Unit' OR 'ICU' OR 'Intensive Care Units' OR 'Critical Illness Polyneuropathy' OR 'Intensive care unit-acquired weakness' OR 'Hospitalization') AND ('Electrical Stimulation Therapy' OR 'Therapeutic Electrical Stimulation' OR 'Electrical Stimulation' OR 'Neuromuscular stimulation' OR 'Neuromuscular electrical stimulation' OR 'NMES' OR 'Electromyostimulation' OR 'Electrostimulation') AND ('Biomarkers' OR 'Biological Marker' OR 'Immune Markers' OR 'Immunologic Markers' OR 'Clinical Marker' OR 'Biochemical Marker' OR 'Cytokines' OR 'Inflammatory markers' OR 'Inflammation mediators' 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') AND ('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/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*);de,ab,ti)</p> | Filtro ECR - Embase |
| SCOPUS | <p>Estratégia completa:</p> <p>TITLE-ABS-KEY ( ( critical AND care ) OR ( intensive AND care ) OR ( surgical AND intensive AND care ) OR ( critical AND illness ) OR ( critical AND illnesses ) OR ( critically AND ill ) OR ( intensive AND care AND unit ) OR ( icu ) OR ( intensive AND care AND units ) OR ( critical AND illness AND polyneuropathy ) OR ( intensive AND care AND unit--acquired AND</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19/03/2024          |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                       | <p>weakness ) OR ( hospitalization ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( electrical AND stimulation AND therapy ) OR ( therapeutic AND electrical AND stimulation ) OR ( electrical AND stimulation ) OR ( neuromuscular AND stimulation ) OR ( neuromuscular AND electrical AND stimulation ) OR ( nmes ) OR ( electromyostimulation ) OR ( electrostimulation ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( biomarkers ) OR ( biological AND marker ) OR ( immune AND markers ) OR ( immunologic AND markers ) OR ( clinical AND marker ) OR ( biochemical AND marker ) OR ( cytokines ) OR ( inflammatory AND markers ) OR ( inflammation ) OR ( acute AND phase AND proteins ) OR ( c-reactive AND protein ) OR ( interleukin-6 ) OR ( tumor AND necrosis AND factor AND alpha ) OR ( creatine AND kinase ) OR ( lactate AND dehydrogenase ) OR ( blood AND lactate ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( 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 ) )</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| <b>WEB OF SCIENCE</b> | <p>(Critical care) OR (Critical illness) OR (Intensive Care Unit) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit–acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>(Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>Estratégia complete:<br/>       (((ALL=((Critical care) OR (Critical illness) OR (Intensive Care Unit) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit–acquired weakness) OR (Hospitalization))) AND ALL=((Electrical Stimulation Therapy) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) 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) )) 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))</p> | <p>19/03/2024</p> <p>Estratégia encurtada: pedido da base de dados</p> |
| <b>PEDRO</b>          | <p>Abstract &amp; title: “Critical care” “Intensive Care” “Surgical Intensive Care” “Critical illness” “Critically Ill” “Intensive care unit” “Hospitalization”</p> <p>Therapy: electrotherapies, heat, cold</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>19/03/2024</p>                                                      |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                       | Method: clinical trial<br>No limits.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
| <b>GOOGLE SCHOLAR</b> | <p>(Critical care) OR (Care, Critical) OR (Intensive Care) OR (Care, Intensive) OR (Surgical Intensive Care) OR (Care, Surgical Intensive) OR (Intensive Care, Surgical) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Illness, Critical) OR (Illnesses, Critical) OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (Unit, Intensive Care) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit-acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>(Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>(Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) OR (Cytokines) OR (Inflammatory markers) OR (Inflammation mediators) 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)</p> <p>(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)</p> | 19/03/2024 |
| <b>BDTD</b>           | <p>(Critical care) OR (Care, Critical) OR (Intensive Care) OR (Care, Intensive) OR (Surgical Intensive Care) OR (Care, Surgical Intensive) OR (Intensive Care, Surgical) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Illness, Critical) OR (Illnesses, Critical) OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (Unit, Intensive Care) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit-acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>(Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>(Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) 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)</p> <p>(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)</p>                             | 19/03/2024 |
| <b>Open Grey</b>      | <p>(Critical care) OR (Care, Critical) OR (Intensive Care) OR (Care, Intensive) OR (Surgical Intensive Care) OR (Care, Surgical Intensive) OR (Intensive Care, Surgical) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Illness, Critical) OR (Illnesses, Critical) OR (Critically Ill) OR</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 19/03/2024 |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                 | <p>(Intensive Care Unit) OR (Unit, Intensive Care) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit-acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>(Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>(Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) 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)</p> <p>(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)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| <b>Proquest</b> | <p>(Critical care) OR (Care, Critical) OR (Intensive Care) OR (Care, Intensive) OR (Surgical Intensive Care) OR (Care, Surgical Intensive) OR (Intensive Care, Surgical) OR (Critical illness) OR (Critical Illnesses) OR (Illness, Critical) OR (Illnesses, Critical) OR (Critically Ill) OR (Intensive Care Unit) OR (Unit, Intensive Care) OR (ICU) OR (Intensive Care Units) OR (Critical Illness Polyneuropathy) OR (Intensive care unit-acquired weakness) OR (Hospitalization)</p> <p>(Electrical Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation) OR (Neuromuscular stimulation) OR (Neuromuscular electrical stimulation) OR (NMES) OR (Electromyostimulation) OR (Electrostimulation)</p> <p>(Biomarkers) OR (Biological Marker) OR (Immune Markers) OR (Immunologic Markers) OR (Clinical Marker) OR (Biochemical Marker) 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)</p> <p>(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)</p> | 19/03/2024 |

## APÊNDICE B

| Certainty assessment |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |          | Efeito            |                   | Certainty | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|----------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | EENM            | Controle | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |           |             |

IL-6 (seguimento: média 7 dias; avaliado com: Coleta Sanguínea)

|   |                               |                          |                    |                    |                            |        |     |     |   |                                                      |                     |         |
|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--------|-----|-----|---|------------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 5 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>d</sup> | grave <sup>e</sup> | grave <sup>f</sup> | muito grave <sup>a,h</sup> | nenhum | 101 | 109 | - | SMD 0.1 SD menor<br>(0.55 menor para 0.35 mais alto) | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--------|-----|-----|---|------------------------------------------------------|---------------------|---------|

PCR (seguimento: média 7 dias; avaliado com: Coleta Sanguínea)

|   |                               |                          |           |           |                    |        |    |    |   |                                                  |                     |         |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----|----|---|--------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 3 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>d</sup> | não grave | não grave | grave <sup>g</sup> | nenhum | 68 | 72 | - | SMD 0.74 SD menor<br>(1.09 menor para 0.4 menor) | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----|----|---|--------------------------------------------------|---------------------|---------|

Lactato (seguimento: média 7 dias; avaliado com: Coleta Sanguínea)

|   |                               |                          |           |           |                            |        |    |    |   |                                                           |                     |         |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|----------------------------|--------|----|----|---|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>d</sup> | não grave | não grave | muito grave <sup>a,h</sup> | nenhum | 41 | 36 | - | SMD 0.33 SD mais alto<br>(0.13 menor para 0.78 mais alto) | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|----------------------------|--------|----|----|---|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------|

TNF-α (seguimento: média 7 dias; avaliado com: Coleta Sanguínea)

|   |                               |                          |           |                    |                            |        |    |    |   |                                                       |                     |         |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------|----------------------------|--------|----|----|---|-------------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 4 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>d</sup> | não grave | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c,g</sup> | nenhum | 78 | 77 | - | SMD 0.09 SD menor<br>(0.41 menor para 0.22 mais alto) | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------|----------------------------|--------|----|----|---|-------------------------------------------------------|---------------------|---------|

IL-10 (avaliado com: Efeito Agudo)

| Certainty assessment |                               |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes |          | Efeito            |                                                           | Certainty                                                                                    | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|----------|-------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo         | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | EENM            | Controle | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI)                                         |                                                                                              |             |
| 2                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>a</sup> | nenhum               | 35              | 34       | -                 | SMD 0.6 SD mais alto (0.11 mais alto para 1.08 mais alto) | <br>Baixa | CRÍTICO     |

IL-6 (avaliado com: Efeito Agudo)

|   |                               |                    |           |           |                          |        |    |    |   |                                                    |                                                                                                    |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|----|----|---|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | muito grave <sup>h</sup> | nenhum | 35 | 34 | - | SMD 0.04 SD menor (0.52 menor para 0.43 mais alto) | <br>Muito baixa | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|----|----|---|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. Peso total dos estudos com alto risco de viés entre 25% e 50%
- b. O estudo de Akar avalia o desfecho no último dia da terapia, enquanto os demais avaliam no 7º dia. A musculatura avaliada em todos inclui quadríceps, e Akar além disso aplicam a intervenção em MMSS (deltóide).
- c. A estimativa favorece a EENM, mas o Intervalo de Confiança (IC 95%) intercepta a linha central.
- d. Peso total dos estudos com alto risco de viés > 50%
- e. Proporção da variação das estimativas de efeito devido as diferenças entre os estudos é um valor elevado (I² 59%).
- f. Os estudos de Akar e Lo Re avalia o desfecho no último dia da terapia e 3 meses após o tratamento, respectivamente, enquanto os demais avaliam precisamente no 7º dia.
- g. Tamanho da amostra pequeno.
- h. A estimativa favorece o Controle e o IC intercepta a linha central.