

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

Tese de Doutorado

**FRAQUEZA MUSCULAR NO PACIENTE SÉPTICO E O IMPACTO DA
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR EM PACIENTES
CRÍTICOS E COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Marta Fioravanti Carpes

Porto Alegre,
2019

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

**FRAQUEZA MUSCULAR NO PACIENTE SÉPTICO E IMPACTO DA
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR EM PACIENTES
CRÍTICOS E COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Marta Fioravanti Carpes

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Graciele Sbruzzi

Porto Alegre, RS

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Carpes, Marta Fioravanti

Fraqueza muscular no paciente séptico e impacto da estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos e com doença pulmonar obstrutiva crônica / Marta Fioravanti Carpes. -- 2019.
116 f.

Orientador: Graciele Sbruzzi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Resposta inflamatória sistêmica. 2. Paciente crítico. 3. Fraqueza muscular. 4. Estimulação elétrica. 5. Doença pulmonar obstrutiva crônica. I. Sbruzzi, Graciele, orient. II. Título.

O que dá o verdadeiro sentido ao encontro é a busca, e é preciso andar muito para se alcançar o que está perto”

José Saramago

Àquele que tem feito a minha vida ter outro sentido, que assim como a fez mais leve, tornou o futuro, até então um local incerto, um que gera certos temores. Àquele que me mostrou que conquistar aquilo que está distante é fácil, difícil é manter as pequenas conquistas com quem está perto. Àquele que me mostrou que não há certo nem errado, apenas diferenças. Àquele de destruiu as certezas e a rigidez e mostrou que uma febre, um choro ou um corte na testa fazem o mundo e o coração quase parar e que nada é mais importante, naquele momento, do que ser e estar presente.

Meu filho Mauro

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Pampa - Unipampa e meus colegas do Campus Uruguaiana que me apoiaram nesse processo de afastamento para qualificação que, certamente, frutificará e produzirá benefícios para região e população.

Aos membros do PPG de Ciências Pneumológicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, seus professores, profissionais, alunos, funcionários, bolsistas e pacientes. Direta ou indiretamente vocês fazem parte do meu crescimento profissional, levarei para minha vida pequenas e grandes atitudes que vivenciei, conselhos que recebi, aulas que me marcaram, dicas de professores, palavras de pacientes, profissionais generosos que dividiram seus conhecimentos, colegas com quem trabalhei. Meus sinceros agradecimentos.

Ao professor Marco Aurélio Vaz e seu grupo de pesquisa que tanto contribuíram para minha instrumentalização em pesquisa.

Agradeço as minhas colegas de grupo de pesquisa que me acolheram, participaram da construção dessa tese, ajudaram com materiais, dicas e construção coletiva do conhecimento. Convivemos por apenas um ano, mas ficou a certeza de que mulheres juntas pode ser um grande sucesso, em especial quando há uma grande liderança.

Às grandes amigas que Porto Alegre me deu: Agnes, Manu e Márcia, nesses três anos e meio houve mudança de trabalho, de cidade, término de casamento, teve vinho, teve choro, teve sororidade, teve troca de orientador, muito espumante, cuidados com os filhos uma das outras, teve muita risada, teve comida, teve admiração. Sobretudo nos admiramos. Vocês foram o amparo quando minhas forças pareciam acabar, quando achei que não daria conta vocês emprestaram as mãos e corações para cuidar de mim e do Mauro.

Aos meus pais (*in memoriam*) que, mesmo sem entender o porquê de eu estudar tanto, nunca me impediram; que mesmo sem concordarem com muitas das minhas escolhas, respeitaram minhas decisões e me deram apoio quando deles precisei.

Ao meu namorado Júlio Arellano que sempre está tão presente na minha vida com uma tranqüilidade que me acalma. Nos momentos mais tensos deste último ano

sempre teve uma palavra ou um silêncio amoroso que me amparava e acolhia. Formamos um lindo casal, em uma relação que tenho muito orgulho de compartilhar com os que nos rodeiam. Te amo!

Ao meu amado filho Mauro, que aos 6 anos topou fechar a porta de uma casa com pátio, deixar os amigos e sair com algumas tralhas, um gato e uma labradora de 15 anos para morar em um apartamento no centro de Porto Alegre. Aqui ele aprendeu a ler e a fazer as operações matemáticas, aprendizados que para ele foram tão grandes quanto os meus. Crescemos juntos, com descobertas diferentes que partilhamos, pois ele sempre quis entender o que era o meu trabalho, assim como eu sempre quis saber o quê e como ele aprendia. Fez amigos que certamente serão para vida. Enfim, foi uma experiência de vida que agregara conteúdo e qualidade às nossas vidas.

Deixo o último e mais que especial agradecimento à minha orientadora Prof^a Dr^a Graciele Sbruzzi, ainda lembro a primeira vez que a vi no Lapex e agradei por não ser minha orientadora, pois parecia muito brava. O tempo foi passando e percebi que aquilo não era braveza, era seriedade, comprometimento e determinação. Dos vários treinamentos que fiz: ecografia muscular, eletromiografia, avaliação endotelial, entre outros, todos foram organizados por ela, então, antes mesmo de me tornar sua orientanda, já tinha muito a agradecer e admirar. Quando fiquei sem orientador, em maio do ano passado, ela disse que me orientaria, mas teria que começar um novo trabalho. Naquele momento pensei: pode não ser brava, mas é louca. Mas sua capacidade de assimilar o todo, de organizar os pensamentos e construir estratégias metodológicas são notáveis e, em pouco tempo, uma vaga ideia que lhe propus já estava muito mais clara para ela do que pra mim. Seu talento para identificar os pontos fortes e fracos dos seus orientandos também é extraordinário, nos confere uma incrível segurança e o comprometimento pessoal de não lhe decepcionar, digo por mim e, certamente, pelas minhas colegas de grupo de pesquisa. Queria mais três anos ao teu lado, certamente meu crescimento enquanto pesquisadora iria se consolidar, por outro lado tenho muito a agradecer por esta oportunidade e espero que possamos realizar outros trabalhos. Obrigada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Fraqueza muscular em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva .	19
2.2 Fraqueza muscular em doentes crônicos	21
2.3 Diagnóstico de fraqueza muscular em pacientes hospitalizados	23
2.4 Reabilitação hospitalar para prevenção e tratamento da fraqueza muscular	24
2.5 Estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos	26
2.6 Estimulação elétrica neuromuscular em doentes crônicos	27
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1 Objetivo geral.....	30
4.2 Objetivos específicos.....	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
6. ARTIGO CIENTÍFICO 1.....	44
IMPACTO DA SEPSIS SOBRE A FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	44
7. ARTIGO CIENTÍFICO 2.....	45
SAFETY OF NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION AMONG CRITICALLY ILL PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW	45
8. ARTIGO CIENTÍFICO 3.....	52
ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR EM PACIENTES INTERNADOS POR EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	52
9. CONCLUSÕES.....	53
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;
ICU – Intensive care unit;
AVD – Atividade de vida diária;
AST – Área de secção transversa;
EMG – Eletromiografia;
MRC – *Medical Research Council*;
FA-UTI – Fraqueza muscular adquirida na UTI;
ICUAW - ICU-acquired weakness;
FIM - *Functional Independence Measure*;
VM – Ventilação mecânica;
EENM – Eletroestimulação neuromuscular;
NMES – neuromuscular electrical stimulation;
PICS - *Persistent Inflammation Syndrome, Immunosuppression and Catabolism*;
ATP – Adenosina trifosfato;
RNA – Ácido ribonucléico;
ECRs - Ensaio clínico randomizado;
RCTs - Randomized clinical trials;
TVP – Trombose venosa profunda;
IC95% - Intervalo de confiança de 95%;
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Metaanalyses;
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior;
 I^2 – Teste de inconsistência;
RR – Risco relativo;
DP - Desvio padrão;
NI - Não informado;
MD – Mean difference;
DM – Diferença média;
SMD – Standardized mean difference;
DMP – Diferença média padronizada;
APACHE - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*;
SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*;

SAPS - *Simplified Acute Physiology Score*;

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;

COPD - Chronic obstructive pulmonary disease;

μs – microssegundos;

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1: Estratégia de buscado Pubmed.....	61
Tabela 2: Característica dos estudos incluídos.....	62
Tabela 3: Risco de viés nos delineamentos Coorte pela Escala New Castle..... Otawa	71
Tabela 4: Risco de viés nos ECR pela ferramenta da Colaboração Cochrane....	75

Artigo 2

Tabela 1: Search strategy used for Pubmed.....	81
Tabela 2: Description of select studies.....	81

Artigo 3

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada no Pubmed.....	104
Tabela 2: Características dos estudos incluídos.....	105
Tabela 3: Risco de viés dos estudos incluídos.....	110

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Fluxograma de seleção de estudos.....	76
Comparação de pacientes com sepse versus pacientes sem sepse sobre a.....	77
fraqueza muscular adquirida na UTI	
Incidência de fraqueza muscular adquirida na UTI nos pacientes com sepse.....	78

Artigo 2

Flowchart representing article search and selection RCTs.....	82
---	----

Artigo 3

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.....	111
Figura 2: Comparação da força muscular de membros inferiores entre os.....	112
grupos	
Figura 3: Análise de sensibilidade: comparação da força muscular avaliada.....	113
através da escala de força manual	
Figura 4: Análise de sensibilidade: comparação da força muscular em relação	114
aos pacientes em fase sintomática da exacerbação	

RESUMO

Introdução: A fraqueza muscular é um achado comum em pacientes que necessitam internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e em pacientes com doenças crônicas, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Fatores agravantes, como a sepse, parecem piorar esse quadro. A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) pode ser uma abordagem terapêutica para minimizar os efeitos deletérios da fraqueza muscular, mas sua segurança em pacientes críticos ainda não foi claramente reportada, assim como seus efeitos em pacientes com DPOC exacerbado.

Objetivos: Dessa forma, essa tese contou com três objetivos: 1- Avaliar o impacto da sepse na fraqueza muscular adquirida na UTI; 2- Avaliar a segurança da EENM em pacientes críticos internados em UTI; e 3- Avaliar o efeito da EENM sobre a força muscular de membros inferiores em pacientes internados por exacerbação da DPOC.

Métodos: Para responder a cada objetivo foram realizadas revisões sistemáticas com ou sem metanálise e buscas eletrônicas nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL, além de busca manual. Objetivo 1- Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos (ECRs) com pacientes internados em UTI expostos a sepse comparados ou não com pacientes internados em UTI sem sepse e que tivessem como desfecho a avaliação da presença de fraqueza muscular adquirida na UTI (FA-UTI). Objetivo 2- Inclusão de ECRs que aplicassem a EENM em pacientes críticos em UTI, e que contivessem informações sobre a segurança da técnica em relação a alterações nas variáveis hemodinâmicas e efeitos adversos. Objetivo 3- Inclusão de ECRs com pacientes internados por exacerbação da DPOC tratados com EENM e que tivessem como desfecho a avaliação de força muscular de membros inferiores. Em todos os artigos a seleção, avaliação e extração dos dados foram realizadas por dois revisores independentes.

Resultados: Objetivo 1- Pacientes com sepse tem risco aumentado em 1,4 vezes de desenvolver FA-UTI comparado com pacientes sem sepse (RR: 1,41; IC95% 1,21 – 1,64), e a incidência de FA-UTI foi de 54%, sendo 49% nos estudos que utilizaram MRC e 52% nos utilizaram EMG. Objetivo 2- Quatro estudos avaliaram a segurança da EENM em pacientes críticos, sendo que um estudo observou aumento de variáveis hemodinâmicas e lactato, e outro estudo relatou queimadura superficial em um paciente por configuração incorreta dos parâmetros; Objetivo 3- Foram incluídos quatro estudos e observou-se que a EENM promoveu aumento de força muscular em pacientes

internados por exacerbação da DPOC, quando comparado ao grupo controle (DMP: 1,13; IC 95%: 0,56; 1,69).

Conclusão: Pode-se concluir que: 1- a exposição à sepse aumenta o risco de desenvolver fraqueza muscular adquirida na UTI e há elevada incidência de fraqueza muscular nesse subgrupo de pacientes; 2- a EENM é uma técnica segura para ser aplicada em pacientes críticos; 3- a EENM mostrou-se efetiva na melhora da força muscular de membros inferiores em pacientes com DPOC internados por exacerbação.

ABSTRACT

Introduction: Muscle weakness is a common finding in patients requiring hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU) and in patients with chronic diseases, such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Aggravating factors, such as sepsis, appear to worsen this condition. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) may be a therapeutic approach to minimize the deleterious effects of muscle weakness but its safety in critically ill patients has not yet been clearly reported as well as its effects in patients with exacerbated COPD.

Objectives: Thus, this doctoral thesis had three objectives: 1- To evaluate the impact of sepsis on muscle weakness acquired in the ICU (ICUAW); 2- Assess the safety of NMES in critically ill patients admitted to the ICU and 3- Evaluate the effect of NMES on muscle strength in patients hospitalized for exacerbation of COPD.

Methods: Systematic reviews with or without meta-analysis were performed and electronic searches at the MEDLINE, EMBASE and Cochrane CENTRAL databases, in addition to manual searches. Objective 1 - Observational studies and clinical trials (RCTs) with ICU patients exposed to sepsis were compared or not with patients hospitalized in ICU without sepsis and whose outcome was evaluation of the presence of ICUAW. Objective 2 - Inclusion of RCTs that applied NMES in critical ICU patients and that contained information about the safety of the technique in relation to changes in hemodynamic variables and adverse effects. Objective 3-Inclusion of RCTs with patients hospitalized for exacerbation of COPD treated with NMES and whose outcome was evaluation of lower limb muscle strength. In all articles the selection, evaluation and extraction of the data were performed by two independent reviewers.

Results: Objective 1- Patients with sepsis have a 1.4 higher risk of developing ICUAW compared to patients without sepsis (RR 1.41; 95% CI 1.21-1.64). The incidence of ICUAW was 54%, 49% in studies using MRC and 52% in EMG; Objective 2- Four studies evaluated the safety of NMES in critically ill patients, with only one study reporting increased hemodynamic and lactate variables, and only one study reported superficial burn in one patient due to incorrect parameter setting; Objective 3- Four studies were included and it was observed that NMES promoted increased muscle strength in hospitalized patients due to exacerbation of COPD, when compared to the control group (SMD 1.13, 95% CI 0.56, 1.69).

Conclusions: It can be concluded that: 1- exposure to sepsis increases the risk of developing muscle weakness acquired in the ICU and there is a high incidence of muscular weakness in this subgroup of patients; 2 - NMES is a safe technique to be applied in critically ill patients; 3 - NMES showed to be effective in improving lower limb muscle strength in patients with COPD hospitalized for exacerbation.

1. INTRODUÇÃO

Pacientes que necessitam internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em especial por longos períodos, idosos, com sepse e com necessidade de suporte ventilatório são mais suscetíveis ao desenvolvimento de incapacidades após a alta hospitalar que podem perdurar por até cinco anos e influenciar negativamente na qualidade de vida (FAN *et al.*, 2014; FERRANTE *et al.*, 2018; HERRIDGE *et al.*, 2011a; PRESCOTT; ANGUS, 2018; PUTHUCHEARY *et al.*, 2013a; ROSA *et al.*, 2019). Entre os fatores que causam as incapacidades do doente crítico estão a restrição ao leito, o aumento das espécies reativas de oxigênio e das citocinas inflamatórias, baixo estado nutricional e utilização de certos medicamentos como corticoesteroides e bloqueadores neuromusculares. Esses fatores promovem disfunções neuromusculares que levam a fraqueza muscular, sendo esta caracterizada pela redução no número de fibras musculares, geralmente associada a um processo de neuropatia. Essas alterações neuromusculares, uma vez instaladas, podem promover aumento no tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar, e por fim, redução na capacidade física e na qualidade de vida desses pacientes (CROSSLAND *et al.*, 2019; FAN *et al.*, 2014; PRESCOTT; ANGUS, 2018; PUTHUCHEARY *et al.*, 2017, 2018). Todas essas disfunções podem ser potencializadas pelo aumento da resposta inflamatória, como na sepse, porém não é preciso o quanto a sepse está envolvida no desenvolvimento da fraqueza muscular.

Além dos pacientes criticamente enfermos, pacientes com DPOC também são suscetíveis a fraqueza muscular. Nestes, a fraqueza muscular decorre de um ciclo vicioso que inicia com redução das atividades físicas, em decorrência da dispnéia, redução de fibras musculares, mitocôndrias, enzimas oxidativas, vascularização. Além disso, há distúrbios no processo de transcrição gênica, inflamação crônica e desordem hormonal. Por sua vez, essas alterações facilitam a utilização do processo anaeróbio de produção de energia, liberação de íons hidrogênio e aumento da dispnéia. Com isso, os pacientes tendem a reduzir ainda mais a atividade física, ao ponto de limitar a capacidade de realização das atividades de vida diária (AVD) (BARREIRO; JAITOVICH, 2018; GEA; AGUSTÍ; ROCA, 2013; KEMP; NATANEK, 2017; MALTAIS *et al.*, 2014; ZELT *et al.*, 2018). Na presença de exacerbação da DPOC há o agravamento do quadro de miopatia, seja pela maior inatividade, em decorrência da dispnéia, pelo aumento da resposta inflamatória ou aumento na dosagem dos corticosteróides (MALTAIS *et al.*, 2014; VIVODTZEV *et al.*, 2014).

Dessa forma, tanto pacientes internados em UTI quanto pacientes com DPOC se beneficiam com o fortalecimento muscular como estratégia para reduzir os efeitos deletérios da miopatia. Programas de exercícios físicos melhoram a força muscular e a capacidade funcional desses pacientes, porém, em situações de extrema dispnéia e sedação a realização de exercícios ativos está impossibilitada. Nessas situações, a EENM pode ser uma ferramenta para prevenir as repercussões negativas da fraqueza muscular (ABDELLAOUI *et al.*, 2011; AKAR *et al.*, 2017; PÉRAN; CASTEL; BEAUMONT, 2018; VIVODTZEV *et al.*, 2006). Há evidências de que o uso da EENM aumenta a síntese de miosina e reduz a destruição protéica (WOLLERSHEIM *et al.*, 2019), porém não há estudos que reportam diretamente a sua segurança relacionada à aplicação em pacientes críticos e quanto aos seus efeitos em pacientes internados por exacerbação da DPOC.

Assim, esta tese de doutoramento tem como objetivos: 1- Avaliar o impacto da sepse na fraqueza muscular adquirida na UTI; 2- Avaliar a segurança da EENM em pacientes críticos internados em UTI; e 3- Avaliar o efeito da EENM sobre a força muscular em pacientes internados por exacerbação da DPOC.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fraqueza muscular em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva

O envelhecimento da população, o maior controle de doenças crônicas e incapacitantes e a evolução científica e tecnológica no suporte de vida têm aumentado o número de sobreviventes nas UTIs (FERRANTE *et al.*, 2015, 2018; MARSHALL *et al.*, 2017). Esses sobreviventes são mais vulneráveis ao desenvolvimento de incapacidades físicas e neuropsicológicas que variam com a idade, presença de comorbidades, sepse, necessidade de suporte ventilatório invasivo, alteração na capacidade funcional de base e tempo de permanência na UTI (FAN *et al.*, 2014; GOLIGHER *et al.*, 2018; HERRIDGE *et al.*, 2011b; PEARMAIN; HERRIDGE, 2013; ROSA *et al.*, 2019).

Nos últimos anos tem sido estudado um fenótipo de doentes críticos crônicos que apresentam inflamação persistente, associada à disfunção orgânica, catabolismo protéico e desnutrição. Este conjunto de sinais e sintomas, denominado *Persistent Inflammation Syndrome, Immunosuppression and Catabolism* (PICS), leva a caquexia, alteração no processo de cicatrização e imunossupressão. Acredita-se que os pacientes desenvolvam uma resposta complexa e prolongada a grandes insultos, como graves infecções, queimaduras e traumas, que inclui a ativação de vias pró-inflamatórias, vias imunes inatas e alteração nas vias imunes adaptativas (PRESCOTT; ANGUS, 2018; TAKAMI *et al.*, 2018). Há uma resposta inadequada da medula óssea, com populações mielóides que muitas vezes não conseguem alcançar a homeostase imune e ao invés de resolver a inflamação aguda desenvolvem inflamação crônica de baixo grau (EFRON *et al.*, 2018; TAKAMI *et al.*, 2018). Na vigência de PICS há uma resposta metabólica e catabólica aumentada, com isso, os pacientes são mais suscetíveis a infecções secundárias, fraqueza muscular e incapacidade (PRESCOTT; ANGUS, 2018).

Fraqueza muscular, disfunções cardiorrespiratórias, déficits cognitivos e a combinação desses fatores estão entre as causas das incapacidades funcionais que os pacientes após alta hospitalar apresentam (PRESCOTT; ANGUS, 2018). Observa-se moderada associação entre a fraqueza muscular e a funcionalidade (HERRIDGE *et al.*, 2016), mas ainda não está clara a interdependência entre força muscular, massa muscular, qualidade muscular e incapacidade funcional (PUTHUCHEARY; DENEHY, 2015). Estudo com 352 pacientes com tempo médio de internação de 19 dias evidenciou que, dos pacientes que referiam fraqueza, 60% eram incapazes de caminhar, sendo que nos indivíduos com idade superior a 60 anos e mais de duas semanas de internação na

UTI, 77% não conseguiam deambular. Na avaliação funcional pela escala *Functional Independence Measure* (FIM) o escore mediano foi de 54, o que representa uma dependência moderada para as AVD (HERRIDGE *et al.*, 2016).

A fraqueza muscular adquirida na UTI (FA-UTI) é uma alteração neuromuscular caracterizada pela redução da força muscular de forma difusa e simétrica com início durante a internação em UTI. Fatores como: gravidade da doença de base, idade, obesidade, uso de corticóide, infecções de repetição, sepse, reinternações, entre outros fatores estão relacionados com fraqueza muscular nos pacientes criticamente enfermos (FAN *et al.*, 2014; HERMANS *et al.*, 2014; PUTHUCHEARY *et al.*, 2013b; SCHMIDT *et al.*, 2019; WISCHMEYER *et al.*, 2017). Ainda, tempo de ventilação mecânica, hiperglicemia e *delirium* parecem ser preditores independentes de FA-UTI (DIAZ BALLVE *et al.*, 2017)

Estudos tem relatado, a partir de análises histológicas, que em sete dias após internação na UTI já se observa redução na síntese de proteínas e disfunção mitocondrial (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013b). A redução na quantidade de adenosina trifostato (ATP), fosfocreatina e creatina intracelular sugerem redução do metabolismo energético e o aumento de marcadores inflamatórios intramusculares aponta para possível efeito deletério da inflamação sobre o metabolismo celular dos músculos (PUTHUCHEARY *et al.*, 2018). Há redução, principalmente, nas fibras do tipo II, com quebra das cadeias pesadas de miosina que já são evidentes nos primeiros cinco dias em doentes criticamente enfermos com suporte ventilatório (WOLLERSHEIM *et al.*, 2014).

Na análise morfológica, é possível observar, na ecografia muscular, reduções na área de secção transversa do reto femoral de 12,5% nos primeiros sete dias, que evoluem para 17,7% em dez dias (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013b). Estudo com pacientes em uso de suporte ventilatório e que não recebiam nenhum tipo de exercício, evidenciou redução da força muscular no sexto dia de ventilação mecânica (CHLAN *et al.*, 2015).

Outro fator envolvido na fraqueza muscular do doente crítico é a resistência à insulina induzida causada pelo imobilismo. O aumento da degradação muscular e a redução na síntese protéica parecem diminuir o efeito anabólico da insulina (CALLAHAN; SUPINSKI, 2009; CROSSLAND *et al.*, 2019).

Na vigência de sepse, há agravamento do quadro de fraqueza muscular. Isso se deve ao agravamento do quadro clínico, que exige maior tempo de internação, sedação,

suporte ventilatório e também por alterações fisiopatológicas específicas da sepse. Alguns estudos propõem que a inflamação sistêmica típica da sepse causa dano no sistema nervoso central, com alteração no neurônio motor central e redução na excitabilidade (KHAN *et al.*, 2006; NARDELLI *et al.*, 2013, 2016).

Pacientes com sepse tem importante e rápida atrofia muscular. Já foi descrito que esses indivíduos perdem, em média, 23,2% da área de secção transversa (AST) nos primeiros sete dias de internação na UTI (PALAKSHAPPA *et al.*, 2018). Por fim, estudos demonstraram que a redução da massa muscular está associada à piora em desfechos clínicos, maior tempo de internação, chance de readmissão hospitalar, mortalidade (FAN *et al.*, 2014; JI *et al.*, 2018; JU *et al.*, 2018), mortalidade intra hospitalar em idosos com sepse (SHIBAHASHI *et al.*, 2017), mortalidade em 30 dias em pacientes obesos com sepse abdominal, independente da idade (JI *et al.*, 2018) e mortalidade em um ano (HERMANS *et al.*, 2014).

Considerando que a incidência de sepse tem aumentado e que a mortalidade tem diminuído (ÁLVARO-MECA *et al.*, 2018; FLEISCHMANN *et al.*, 2016; SHANKAR-HARI *et al.*, 2017), deve-se considerar o aumento no número de pacientes com redução da capacidade funcional em decorrência da fraqueza muscular e desenvolver estratégias de suporte após a alta hospitalar (PRESCOTT; ANGUS, 2018).

2.2 Fraqueza muscular em doentes crônicos

Pacientes com DPOC apresentam uma tríade envolvida nas disfunções musculares, são elas: fraqueza muscular, que é o máximo esforço contrátil e depende, essencialmente, do tamanho da massa muscular, velocidade de encurtamento e do padrão de recrutamento das fibras; resistência, que se refere à capacidade de manutenção da contração muscular e depende da quantidade de fibras do tipo I, capilarização, função mitocondrial, entre outros; e fadiga, que pode ser central ou muscular (GEA; AGUSTÍ; ROCA, 2013; MALTAIS *et al.*, 2014). A fraqueza muscular dos pacientes com DPOC está bem evidenciada e associada ao grau de obstrução das vias aéreas, o que sugere que a inatividade decorrente da dispneia é um dos fatores envolvidos na fraqueza muscular (BERNARD *et al.*, 1998; CORATELLA; RINALDO; SCHENA, 2018; KHARBANDA; RAMAKRISHNA; KRISHNAN, 2015).

Além dos achados de fraqueza muscular associado ao imobilismo, indivíduos com DPOC tem outros fatores relacionados à fisiopatologia da fraqueza muscular. Há evidências de que esses pacientes tenham menor produção de hormônios anabolizantes,

como o dehidroepiandrosterona e aumento na excreção de substâncias que aumentam o catabolismo muscular, como a interleucina 6 e o cortisol (DEBIGARÉ *et al.*, 2003). Alterações vasculares também são evidentes nos pacientes com DPOC e contribuem para fraqueza muscular. Há enrijecimento de grandes artérias, alteração endotelial e redução do oxigênio na microcirculação muscular (WANG *et al.*, 2017; ZELT *et al.*, 2018), com tendência a redução da oxigenação muscular durante o repouso e redução significativa durante a contração muscular (ZELT *et al.*, 2018). O fluxo endotelial tem redução anual de 5% e está associado ao declínio da função pulmonar (CLARENBACH; SIEVI; KOHLER, 2017).

Em modelos experimentais expostos à fumaça de cigarro observam-se alterações na transcrição do RNA mensageiro, com apoptose de células musculares, alteração no metabolismo energético e proteólise. Quando expostos a hipóxia os animais não desenvolveram as mesmas alterações, sugerindo expressões gênicas diferentes (DAVIDSEN *et al.*, 2014). A formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em decorrência da inalação da fumaça do cigarro parece estar associada às alterações na transcrição gênica e na presença de mediadores inflamatórios nas células dos músculos esqueléticos (COUILLARD; PREFAUT, 2005).

As desordens descritas acima são responsáveis pela alteração das fibras musculares dos indivíduos com DPOC. Há redução na proporção de fibras oxidativas, tipo I, e aumento na proporção de fibras glicolíticas, tipo II (MONTES DE OCA *et al.*, 2006). Essa progressiva redistribuição das fibras do tipo I para fibras do tipo II faz com que os pacientes sejam mais suscetíveis a fadiga nas atividades que exijam manutenção da contração muscular (BARREIRO; JAITOVICH, 2018; TORRES *et al.*, 2011).

Na avaliação da arquitetura muscular desses pacientes se observa redução da espessura muscular e do ângulo de penação que está associada com a diminuição do pico de torque da musculatura concêntrica, o que ratifica as evidências de que quanto menor a massa muscular, menor a força de contração. Por outro lado, o pico de torque excêntrico se mantém igual à de indivíduos saudáveis, o que sugere que as estruturas não contráteis, que mantêm a ação excêntrica, não estão envolvidas nas alterações sistêmicas do DPOC (CORATELLA; RINALDO; SCHENA, 2018).

Essas disfunções musculares causam redução na qualidade de vida, limitação na realização das AVDs e na expectativa de vida (“GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE

DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2018 REPORT)”, 2018)

Em situações de exacerbação da DPOC, que se caracteriza pelo aumento dos sintomas respiratórios com necessidade de manejo terapêutico, há aumento na disfunção muscular, redução na funcionalidade, na qualidade de vida e aumento na mortalidade (KENNEDY *et al.*, 2019; MALTAIS *et al.*, 2014; SPRUIT *et al.*, 2003; WEDZICHA *et al.*, 2017). No agravamento dos casos, com necessidade de internação em UTI e suporte ventilatório, as disfunções musculares existentes são acrescidas das típicas de pacientes críticos (ABDELLAOUI *et al.*, 2011; AKAR *et al.*, 2017).

2.3 Diagnóstico de fraqueza muscular em pacientes hospitalizados

A eletrofisiologia muscular foi uma das primeiras técnicas a ser utilizada para identificar disfunções muscular em doentes críticos (BOLTON *et al.*, 1984a), onde observa-se redução na amplitude dos potenciais de ação musculares, mas, em geral, com preservação da velocidade de condução (AXER *et al.*, 2016). Apesar da eletromiografia (EMG) não ser um exame específico para avaliação de FA-UTI mostrou valor preditivo de 88%, sendo uma importante ferramenta para o diagnóstico de FA-UTI, em especial nos pacientes sedados (ARROYO *et al.*, 2017).

Na última década, a escala *Medical Research Council* (MRC) tem sido muito utilizada. Nessa avaliação são testados 12 grupos musculares de membros superiores (extensores do punho, flexores do cotovelo e abdutores do ombro) e membros inferiores (flexores dorsais do tornozelo, extensores do joelho e flexores do quadril) e graduada a força por uma escala de 0 (ausência de movimento) à 5 (força muscular que vence uma resistência imposta), sendo a pontuação máxima de 60 pontos e pontuação ≤ 48 classificada como FA-UTI (DE JONGHE *et al.*, 2002, 2007; DIAZ BALLVE *et al.*, 2017; HERMANS *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2019; WOLLERSHEIM *et al.*, 2019).

A dinamometria é outro instrumento de avaliação de força utilizado nos estudos, sendo o dinamômetro de preensão palmar mais utilizado pela facilidade de uso e compreensão (WOLLERSHEIM *et al.*, 2019). Schmidt *et al* estabeleceram os pontos de corte <4 Kg e <7 Kg para diagnóstico de FA-UTI em mulheres e homens, respectivamente (SCHMIDT *et al.*, 2019).

A utilização da ecografia para avaliar a qualidade da massa muscular nos pacientes internados em UTI tem se tornado habitual. A AST e a espessura muscular são as principais medidas utilizadas para estimar a perda de massa muscular nos doentes

críticos (BUNNELL *et al.*, 2015; DHAR; OROPELLO; MORRIS, 2018; PALAKSHAPPA *et al.*, 2018). Quando comparado às alterações da miofibrila, a AST reflete melhor a fraqueza e perda de massa muscular do que a espessura, possivelmente porque a espessura é uma representação unidirecional do músculo, enquanto a AST é uma representação bidimensional ou tridimensional, quando calculado o volume muscular (PUTHUCHEARY *et al.*, 2017).

Alternativa para avaliar a FA-UTI é o teste de eletrodiagnóstico, no qual a excitabilidade neuromuscular é avaliada a partir da resposta muscular a um estímulo elétrico transcutâneo. Este é um exame não invasivo, com baixo custo, validado para diagnosticar alterações da excitabilidade neuromuscular com sensibilidade variando de 88 a 100% quando comparado a um método com maior acurácia, a eletromiografia com eletrodo de agulha. Este teste não é capaz de identificar a fisiopatologia da lesão, mas pode ser utilizado para acompanhar alterações da excitabilidade e para estabelecer parâmetro de pulso de corrente quando da utilização da EENM como estratégia terapêutica (PATERNOSTRO-SLUGA *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2017, 2018)

Escalas funcionais são comumente utilizadas para avaliar os efeitos de um treinamento muscular, porém, elas não são específicas para avaliação de força muscular, visto que as atividades funcionais dependem de outros componentes que não apenas força. A vantagem das escalas é que comumente é possível questionar aos familiares se o paciente era capaz de realizar aquelas atividades antes da internação hospitalar (EDMAN-WALLER *et al.*, 2016; WOLLERSHEIM *et al.*, 2019).

O teste da caminhada dos seis minutos aparece como um desfecho de treinamentos de força muscular, porém é mais eficaz para avaliar capacidade de exercício e resposta cardiovascular a este (TRETHERWEY *et al.*, 2019).

2.4 Reabilitação hospitalar para prevenção e tratamento da fraqueza muscular

A mobilização ativa precoce consiste na utilização de exercícios supervisionados, com maior ou menor imposição de resistência, em pacientes com internação prolongada, em geral passando por UTI, e que tem por objetivo prevenir disfunções musculares e manter a capacidade funcional destes indivíduos (DE QUEIROZ *et al.*, 2018; STILLER, 2013; TIPPING *et al.*, 2017).

Revisão sistemática com o objetivo de avaliar o efeito das intervenções na prevenção da sarcopenia de doentes críticos sustenta que os estudos existentes sugerem que exercícios diários são essenciais para a plena recuperação dos pacientes, porém, a

repercussão dos exercícios sobre a função muscular é discrepante, pois há protocolos de tratamento distinto entre os estudos analisados, o que dificulta a comparação entre eles (TRETHERWEY *et al.*, 2019). Em alguns estudos, a mobilização precoce e a reabilitação aumentam a força muscular e a habilidade em caminhar de doentes críticos (TIPPING *et al.*, 2017), em outros não há evidências de melhora (WALSH *et al.*, 2015).

Walsh *et al* realizaram estudo com 228 indivíduos divididos em grupo controle e intervenção e não verificaram efeito na força muscular e funcionalidade. Porém nos dois grupos o objetivo da reabilitação era maximizar a recuperação física, visando mobilidade e auto-cuidado suficiente para alta hospitalar. Maior intensidade e frequência de treinamento era o diferencial do grupo intervenção, mas ambos realizavam mobilização ativa baseada nas habilidades funcionais que os pacientes apresentavam. Além disso, o cegamento ficou limitado aos avaliadores de desfecho. Ao final ambos os grupos tinham dinamometria manual de aproximadamente 15kg (WALSH *et al.*, 2015)

Metanálise recente sobre mobilização precoce ativa em doentes críticos não evidenciou efeitos desta sobre a mortalidade após alta da UTI, alta hospitalar e após seis meses (TIPPING *et al.*, 2017). O tempo de internação e de ventilação mecânica também não sofreram impacto da mobilização ativa precoce (TRETHERWEY *et al.*, 2019). Por outro lado, realizar metanálise com o objetivo de avaliar os efeitos da mobilização ativa precoce sobre a funcionalidade é ímprobo, visto que a dose de exercícios nos grupos intervenção e controle são muito distintos, o mesmo ocorre com os instrumentos de avaliação (DE QUEIROZ *et al.*, 2018; STILLER, 2013; TRETHERWEY *et al.*, 2019). Embora os efeitos da mobilização ativa precoce sobre a funcionalidade após alta da UTI não tenham evidências plenas, a melhora em curto prazo, possivelmente, resulte na manutenção ou melhora em longo prazo, portanto, sua realização é recomendada (DEVLIN *et al.*, 2018; PRESCOTT; ANGUS, 2018).

Em 2014 um grupo multidisciplinar internacional desenvolveu um sistema de recomendações para segurança na mobilização ativa precoce de doentes críticos e evidenciaram que a prática da mobilização ativa precoce ainda é reduzida, ocorre em 60% dos casos, sendo a sedação dos pacientes a principal limitação, seguido da instabilidade neurológica e hemodinâmica. De 280 interações fisioterapeuta-paciente, apenas 4% foram mobilizações ativas fora do leito em pacientes sob ventilação mecânica (CAPELL; TIPPING; HODGSON, 2018). A falta de fisioterapeutas ou a sobrecarga de trabalho destes também influencia negativamente na rotina de

mobilização ativa precoce (KHO *et al.*, 2019). Outra barreira é a vivência profissional, visto que fisioterapeutas com pouco tempo de atuação em UTI realizam procedimentos mais conservadores, como mobilizar passivamente e no leito (CAPELL; TIPPING; HODGSON, 2018).

Dessa forma, a EENM pode ser utilizada como uma ferramenta de mobilização precoce e de reabilitação para pacientes internados com intuito de prevenir as repercussões negativas da fraqueza muscular, principalmente para aqueles pacientes que não conseguem realizar o movimento de forma voluntária, ou que estão em situações de extrema dispneia e sedação.

2.5 Estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos

Revisões sistemáticas sobre os efeitos da EENM em pacientes internados em UTI reconhecem que esta apresenta bons resultados na manutenção da massa e força muscular dos pacientes críticos (TRETHERWEY *et al.*, 2019; WAGECK *et al.*, 2014).

Wageck *et al.* reportam, na metanálise, aumento da força muscular nos pacientes que realizaram EENM comparado com cuidados usuais. Já na análise morfológica não houve concordância nos estudos quanto ao efeito da EENM sobre a estrutura muscular. Além disso, os autores descrevem também que os pacientes que receberam EENM tinham aumento na velocidade do fluxo venoso o que sugere grande potencial na prevenção da trombose venosa profunda (TVP)(WAGECK *et al.*, 2014).

Trethewey *et al.*, em revisão sistemática sobre prevenção da sarcopenia, incluíram 22 estudos, porem apenas quatro avaliavam os componentes de sarcopenia, força e massa muscular. Dos quatro estudos, três utilizaram a EENM como intervenção e foi possível observar aumento na força, mas sem alteração nas medidas de massa muscular. Os autores referem ainda que é possível observar aumento isolado da força ou massa muscular em sete dos oito estudos com EENM(TRETHERWEY *et al.*, 2019).

Não há relato de complicações em decorrência da utilização de EENM nas revisões sistemáticas citadas, apenas a descrição de um estudo em que houve discreto aumento na creatinina sérica (WAGECK *et al.*, 2014).

Estudo que realizou EENM em pacientes críticos e sépticos não evidenciou aumento da força muscular, mensurado pelo MRC e dinamometria manual, quando comparado ao grupo controle. Porém, na análise histológica, o grupo intervenção teve um grande aumento no tamanho de fibras do tipo I, IIa e IIb, o que sugere melhora na síntese de miosina e redução da degradação protéica (WOLLERSHEIM *et al.*, 2019).

Em contrapartida, estudo com 80 doentes críticos divididos em grupo intervenção (EENM + fisioterapia convencional) e grupo controle (fisioterapia convencional), estimulados diariamente, do quarto ao 14º dia de internação, não apresentaram diferença na força muscular e biópsia de quadríceps. Ambos os grupos apresentavam sinais de miopatia leve, 37% e 41%, antes do início do protocolo (KOUTSIOUMPA *et al.*, 2018). Ainda, os autores concluíram que iniciar a EENM nas primeiras 72 horas de internação na UTI parece ter mais benefícios na prevenção da fraqueza muscular do que tratamentos tardios (CONNOLLY *et al.*, 2016).

Quanto aos parâmetros, há muita variabilidade nos protocolos. Em geral a aplicação é diária, entre 30 minuto à uma hora de duração, com frequência que varia de 35 a 50Hz, pulso de 200 à 400 μ s, com presença de contração palpável. (ABDELLAOUI *et al.*, 2011; ABU-KHABER; ABOUELELA; ABDELKARIM, 2013; AKAR *et al.*, 2017; GIAVEDONI *et al.*, 2012; SEGERS *et al.*, 2014). Porém, a dose ideal ainda não está claramente estabelecida (TRETHERWEY *et al.*, 2019; WAGECK *et al.*, 2014).

2.6 Estimulação elétrica neuromuscular em doentes crônicos

A EENM tem sido incluída como parte das estratégias terapêuticas em pacientes com doenças crônicas graves, dentre esses, os pacientes com DPOC são os que mais se beneficiam, visto que a evolução da doença cursa com intensa disfunção muscular. Há evidências de grande impacto da EENM sobre a força muscular e capacidade de exercício nos pacientes com DPOC atendidos em ambulatório (JONES *et al.*, 2016).

Pacientes com DPOC moderada a grave que realizaram atendimento ambulatorial que receberam EENM associada a exercícios aeróbios tiveram aumento na distância percorrida e melhor desempenho na escala de Berg do que os pacientes que realizaram apenas exercícios (MEKKI *et al.*, 2019). Observa-se aumento em endorfina e redução nos marcadores de estresse oxidativo (VIEIRA *et al.*, 2014) e redução da dispneia, mesmo em pacientes com quadro grave da doença e em cuidados paliativos (“GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2018 REPORT)”, 2018).

Pacientes com DPOC exacerbado tem dificuldade de realizar exercícios ativos em decorrência da dispneia. Neste sentido, a EENM é uma forma de manter o

treinamento muscular, de forma segura com efeitos positivos na manutenção e aumento da força muscular (ABDELLAOUI *et al.*, 2011; AKAR *et al.*, 2017). Estudos com pacientes internados por exacerbação da DPOC, mas clinicamente estáveis, que receberam EENM associada ao programa de reabilitação pulmonar apresentaram menor fraqueza muscular, melhor desempenho nos testes funcionais e na qualidade de vida comparado aos que realizaram apenas exercícios ativos (GIAVEDONI *et al.*, 2012; PÉLAN; CASTEL; BEAUMONT, 2018).

Em revisão sistemática sobre tratamentos fisioterapêuticos em pacientes com DPOC exacerbado Torres-Sanchez *et al* citam apenas dois estudos que realizaram intervenção com EENM nesses pacientes, porém, avaliam diferentes desfechos. De qualquer forma, os estudos observaram aumento da força muscular e da qualidade de vida, além de redução da dispneia. Os autores afirmam que não há evidências que a EENM tenha o mesmo efeito benéfico durante a exacerbação, comparado ao período de estabilidade clínica e que são necessários mais estudos para obtenção de resultados mais consistentes (TORRES-SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Hill *et al* em revisão sistemática sobre a EENM de pacientes evidenciou que o uso isolado da estimulação elétrica produziu aumento moderado sobre a força muscular, mas o mesmo não é visto quando a EENM está associada a exercícios. Sugerem que os pacientes debilitados, em exacerbação ou pós internação hospitalar, submetidos à EENM apresentam melhora na força muscular e retorno mais rápido às atividades funcionais. Afirmam ainda que há muita inconsistências entre os estudos, em especial quanto aos parâmetros de treinamento e características da amostra, além disso, a qualidade das evidências é muito baixa (HILL *et al.*, 2018). Porém, essa revisão incluiu tanto pacientes com DPOC em exacerbação quanto pacientes ambulatoriais, analisando todos de forma conjunta. Dessa forma, faltam estudos avaliando o efeito da EENM apenas em pacientes com DPOC exacerbados.

3. JUSTIFICATIVA

A fraqueza muscular é um dos fatores determinantes no aparecimento das incapacidades funcionais em pacientes internados em UTI e pacientes crônicos que necessitam de internação hospitalar. Vários fatores concorrem como determinantes desta miopatia, entre eles, o tempo de acamamento, medicamentos e resposta inflamatória. Não há clareza do real impacto da sepse sobre o desenvolvimento da fraqueza muscular adquirida na UTI e determinar os agentes que a favorecem permitirá o desenvolvimento de estratégias mais eficazes na prevenção e tratamento precoce das disfunções musculares.

Algumas doenças crônicas, como a DPOC, insuficiência cardíaca, doenças renais crônicas, mesmo em situações de estabilidade clínica, são sujeitas a alterações no metabolismo muscular que os deixa suscetíveis a miopatia. Quando desenvolvem doença aguda que necessita internação hospitalar estão mais vulneráveis ao agravamento da fraqueza muscular e conseqüentemente das incapacidades funcionais. Nestes casos, medidas combativas são necessárias para interromper a progressão do quadro. Neste sentido, a utilização da EENM desponta como estratégia que pode ser utilizada desde o início da internação, quando estratégias como exercícios ativos e cicloergômetro estão impossibilitados de serem utilizados em decorrência de sedação ou dispneia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a fraqueza muscular no paciente séptico e o impacto da estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos em UTI e com doença pulmonar obstrutiva crônica.

4.2 Objetivos específicos

Revisar sistematicamente o impacto da sepse na fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva;

Revisar sistematicamente a segurança de estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva;

Revisar sistematicamente o efeito da estimulação elétrica neuromuscular sobre a força muscular em pacientes hospitalizados por exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELLAOUI, A. et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study. **The European respiratory journal**, v. 38, n. 4, p. 781–8, 1 out. 2011.
- ABU-KHABER, H. A.; ABOUELELA, A. M. Z.; ABDELKARIM, E. M. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 49, n. 4, p. 309–315, 1 dez. 2013.
- AHLBECK, K. et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 53, n. 6, p. 717–723, jul. 2009.
- AKAR, O. et al. Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in patients with COPD followed in intensive care unit. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 11, n. 6, p. 743–750, 1 nov. 2017.
- AL-JUMAH, M. A. et al. Neuromuscular paralysis in the intensive care unit. **Saudi Medical Journal**, v. 25, n. 4, p. 474–477, abr. 2004.
- ÁLVARO-MECA, A. et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. **Population Health Metrics**, v. 16, n. 1, p. 4, 12 dez. 2018.
- AMAYA-VILLAR, R. et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 1, p. 157–161, 4 jan. 2005.
- ANASTASOPOULOS, D. et al. Is plasma calcium concentration implicated in the development of critical illness polyneuropathy and myopathy? **Critical Care**, v. 15, n. 5, p. R247, 2011.
- ARROYO, J. et al. Utilidad de la electromiografía en el diagnóstico precoz de polineuropatía del paciente crítico con diagnóstico de sepsis. **Neurología Argentina**, v. 9, n. 1, p. 35–39, 1 jan. 2017.
- AXER, H. et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 64, mar. 2016.
- BALDWIN, C. E. et al. Alterations in respiratory and limb muscle strength and size in patients with sepsis who are mechanically ventilated. **Physical therapy**, v. 94, n. 1, p. 68–82, jan. 2014.
- BARREIRO, E.; JAITOVICH, A. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary

disease: molecular basis and potential therapeutic targets. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. Suppl 12, p. S1415, 2018.

BAUM, P. et al. Elektromyo- und -neurografische Untersuchungen bei Sepsis-/SIRS-Patienten zur Verlaufsbeurteilung einer Critical-Illness-Myopathie und -Neuropathie (CRIMYN). **Aktuelle Neurologie**, v. 36, n. 03, p. 111–116, abr. 2009.

BERCKER, S. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 4, p. 711–715, abr. 2005.

BEREK, K. et al. Polyneuropathies in critically ill patients: A prospective evaluation. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 9, p. 849–855, set. 1996.

BERNARD, S. et al. **Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease** *Am J Respir Crit Care Med*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.atsjournals.org>. Acesso em: 12 maio. 2019.

BIERBRAUER, J. et al. Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 2, p. 647–650, fev. 2012.

BOLTON, C. F. et al. **Polyneuropathy in critically ill patients** *Neurosurgery, and Psychiatry*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1028091/pdf/jnnpsyc00127-0071.pdf>>. Acesso em: 17 out. 2018a.

BOLTON, C. F. et al. Polyneuropathy in critically ill patients. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 47, n. 11, p. 1223–1231, nov. 1984b.

BONE, A. E. et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. **Chronic respiratory disease**, v. 14, n. 1, p. 85–99, fev. 2017.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644–55, jun. 1992.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E I. E. D. DE C. E T. C.-G. DE G. DO C. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 2014.

BRUNELLO, A.-G. et al. Usefulness of a clinical diagnosis of ICU-acquired paresis to predict outcome in patients with SIRS and acute respiratory failure. **Intensive Care**

Medicine, v. 36, n. 1, p. 66–74, 16 jan. 2010.

BUNNELL, A. et al. **Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review** *Muscle and Nerve*, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596754/pdf/nihms-698392.pdf>>.

Acesso em: 10 maio. 2019

CALLAHAN, L. A.; SUPINSKI, G. S. Hyperglycemia and acquired weakness in critically ill patients: potential mechanisms. **Critical care (London, England)**, v. 13, n. 2, p. 125, 2009.

CAPELL, E. L.; TIPPING, C. J.; HODGSON, C. L. Barriers to implementing expert safety recommendations for early mobilisation in intensive care unit during mechanical ventilation: A prospective observational study. **Australian Critical Care**, jul. 2018.

CELLI, B. R. Predictors of mortality in COPD. **Respiratory Medicine**, v. 104, n. 6, p. 773–779, 1 jun. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Data & Reports | Sepsis | CDC**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html>>. Acesso em: 4 mar. 2019.

CHEN, R.-C. et al. International Journal of COPD Dovepress effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for the rehabilitation of moderate-to-severe COPD: a meta-analysis. **International Journal of COPD**, p. 11–2965, 2016.

CHEN, X. et al. Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Oncotarget**, v. 8, n. 16, p. 27510–27519, 18 abr. 2017.

CHLAN, L. L. et al. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. **American Journal of Critical Care**, v. 24, n. 6, p. e91–e98, nov. 2015.

CLARENBACH, C. F.; SIEVI, N. A.; KOHLER, M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 132, p. 15–20, 1 nov. 2017.

CONNOLLY, B. et al. **Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: An overview of systematic reviews** *Thorax*, 2016. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/prospero.asp>>. Acesso em: 14 maio. 2019

CORATELLA, G.; RINALDO, N.; SCHENA, F. Quadriceps concentric-eccentric force and muscle architecture in COPD patients vs healthy men. **Human Movement Science**, v. 59, p. 88–95, jun. 2018.

- CORONEL, B. et al. Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. **Critical care medicine**, v. 18, n. 5, p. 486–9, maio 1990.
- COUILLARD, A.; PREFAUT, C. **From muscle disuse to myopathy in COPD: Potential contribution of oxidative stress** *European Respiratory Journal*, 2005. Disponível em: <<https://erj.ersjournals.com/content/erj/26/4/703.full.pdf>>. Acesso em: 12 maio. 2019
- CROSSLAND, H. et al. The Journal of Physiology The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points. **J Physiol**, v. 597, p. 1259–1270, 2019.
- DAVIDSEN, P. K. et al. **A systems biology approach reveals a link between systemic cytokines and skeletal muscle energy metabolism in a rodent smoking model and human COPD.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://genomemedicine.com/content/6/8/59>>. Acesso em: 13 maio. 2019.
- DE JONGHE, B. et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. **JAMA**, v. 288, n. 22, p. 2859–67, 11 dez. 2002.
- DE JONGHE, B. et al. Critical Illness Neuromuscular Syndromes. **Critical Care Clinics**, v. 23, n. 1, p. 55–69, 2007.
- DE QUEIROZ, R. S. et al. Evaluation of the description of active mobilisation protocols for mechanically ventilated patients in the intensive care unit: A systematic review of randomized controlled trials. **Heart & Lung**, v. 47, n. 3, p. 253–260, maio 2018.
- DEBIGARÉ, R. et al. Catabolic/Anabolic Balance and Muscle Wasting in Patients With COPD. **Chest**, v. 124, n. 1, p. 83–89, jul. 2003.
- DETLING-IHNENFELDT, D. S. et al. Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit–Acquired Weakness. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 96, n. 4, p. 236–242, abr. 2017.
- DEVLIN, J. W. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Critical care medicine**, v. 46, n. 9, p. e825–e873, 1 set. 2018.
- DHAR, S.; OROPELLO, J.; MORRIS, P. E. Assessing skeletal muscle dysfunction in sepsis utilizing muscle ultrasound in search for pathways to improve ICU survivor’s functional outcomes. **Journal of Critical Care**, v. 47, p. 322–323, 1 out. 2018.
- DIAZ BALLVE, L. P. et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 29, n. 4, p. 466–475, 2017.

- EDMAN-WALLER, J. et al. Systemic symptoms predict presence or development of severe sepsis and septic shock. **Infectious diseases (London, England)**, v. 48, n. 3, p. 209–214, 2016.
- EFRON, P. A. et al. Clinical Review Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery ☆. **Surgery**, v. 164, p. 178–184, 2018.
- EIKERMANN, M. et al. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 2, p. 251–259, fev. 2006.
- 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.
- FERRANTE, L. E. et al. Functional Trajectories Among Older Persons Before and After Critical Illness. **JAMA internal medicine**, v. 175, n. 4, p. 523, 2015.
- FERRANTE, L. E. et al. The Association of Frailty With Post-ICU Disability, Nursing Home Admission, and Mortality. **Chest**, v. 153, n. 6, p. 1378–1386, jun. 2018.
- FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 193, p. 259–272, 2016.
- FRIEDRICH, O. et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. **Physiological reviews**, v. 95, n. 3, p. 1025–109, jul. 2015.
- FUCHS, S. C.; PAIM, B. S. **SEÇÃO DE BIOESTATÍSTICA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS COM METANÁLISE META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/157837/000835622.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 18 fev. 2019.
- GARNACHO-MONTERO, J. et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 2, p. 349–354, fev. 2005.
- GEA, J.; AGUSTÍ, A.; ROCA, J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 9, p. 1222–1234, maio 2013.
- GIAVEDONI, S. et al. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle function deterioration in exacerbated COPD: a pilot study. **Respiratory medicine**, v. 106, n. 10, p. 1429–34, 1 out. 2012.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2018 REPORT). . [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.goldcopd.org>. Acesso em: 8 jan. 2019.

GOLIGHER, E. C. et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, p. 204–213, 2018.

GRIMM, A. et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. **Critical Care**, v. 17, n. 5, p. R227, 7 out. 2013.

HADDA, V. et al. Trends of loss of peripheral muscle thickness on ultrasonography and its relationship with outcomes among patients with sepsis. **Journal of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 81, 12 dez. 2018.

HAJJ, J. et al. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. **Healthcare**, v. 6, n. 3, p. 90, 30 jul. 2018.

HERMANS, G. et al. Acute Outcomes and 1-Year Mortality of Intensive Care Unit-acquired Weakness. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 4, p. 410–420, 15 ago. 2014.

HERRIDGE, M. S. et al. **Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndromen engl j med.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1011802>>. Acesso em: 18 out. 2018a.

HERRIDGE, M. S. et al. **Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndromen engl j med.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1011802?articleTools>>. Acesso em: 24 abr. 2019b.

HERRIDGE, M. S. et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 194, n. 7, p. 831–844, 1 out. 2016.

HICKMANN, C. E. et al. Impact of Very Early Physical Therapy During Septic Shock on Skeletal Muscle. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 9, p. 1436–1443, set. 2018.

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.** Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>.

HILL, K. et al. Neuromuscular electrostimulation for adults with chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, p. CD010821, 29

maio 2018.

HUND, E. et al. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 3, p. 274–278, mar. 1997.

IWASHYNA, T. J. et al. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. **JAMA**, v. 304, n. 16, p. 1787, 27 out. 2010.

JI, Y. et al. Impact of sarcopenic obesity on 30-day mortality in critically ill patients with intra-abdominal sepsis. **Journal of Critical Care**, v. 46, p. 50–54, ago. 2018.

JONES, S. et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 10, n. 10, p. CD009419, 17 out. 2016.

JU, S. et al. Rapid Muscle Loss Negatively Impacts Survival in Critically Ill Patients With Cirrhosis. **Journal of Intensive Care Medicine**, p. 088506661877570, 9 maio 2018.

KAYAMBU, G. et al. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes—a randomised controlled trial. **Physiotherapy (United Kingdom)**, v. 101, p. eS735, 2015.

KEH, D. et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 316, n. 17, p. 1775–1785, nov. 2016.

KEMP, P.; NATANEK, A. Epigenetics and Susceptibility to Muscle Wasting in COPD. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, v. 53, n. 7, p. 364–365, jul. 2017.

KENNEDY, C. C. et al. Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 16, n. 2, p. 217–224, 1 fev. 2019.

KHAN, J. et al. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. **Neurology**, v. 67, n. 8, p. 1421–1425, 24 out. 2006.

KHARBANDA, S.; RAMAKRISHNA, A.; KRISHNAN, S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 10, p. 1727–35, 2015.

KHO, M. E. et al. Multicentre pilot randomised clinical trial of early in-bed cycle ergometry with ventilated patients. **BMJ open respiratory research**, v. 6, n. 1, p. e000383, 2019.

- KLAUDE, M. et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 122, n. 3, p. 133–42, 1 fev. 2012.
- KOCH, S. et al. Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability. **Intensive Care Medicine Experimental**, v. 4, n. 1, p. 10, 20 dez. 2016.
- 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, 1 nov. 2018.
- KUBIAK, C. A. et al. Computed Tomography Evidence of Psoas Muscle Atrophy Without Concomitant Tendon Wasting in Early Sepsis. **Journal of Surgical Research**, v. 234, p. 210–216, fev. 2019.
- LEIJTEN, F. S. S. et al. The Role of Polyneuropathy in Motor Convalescence After Prolonged Mechanical Ventilation. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 15, p. 1221, 18 out. 1995.
- MALTAIS, F. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 189, n. 9, p. e15-62, 1 maio 2014.
- MALTAIS, F. et al. **Dysfonction musculaire périphérique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/151413/pdf_43280.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2019.
- MARSHALL, J. C. et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. **Journal of Critical Care**, v. 37, p. 270–276, fev. 2017.
- MEKKI, M. et al. Effect of adding neuromuscular electrical stimulation training to pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomized clinical trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 33, n. 2, p. 195–206, 1 fev. 2019.
- MOHAMMADI, B. et al. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 2, p. 265–272, fev. 2008.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ**, 2009.
- MONTES DE OCA, M. et al. Peripheral muscle composition and health status in

- patients with COPD \$. **Respiratory Medicine**, v. 100, p. 1800–1806, 2006.
- NARDELLI, P. et al. Reduced motoneuron excitability in a rat model of sepsis. **Journal of Neurophysiology**, v. 109, n. 7, p. 1775–1781, abr. 2013.
- NARDELLI, P. et al. Reduced motor neuron excitability is an important contributor to weakness in a rat model of sepsis. **Experimental Neurology**, v. 282, p. 1–8, ago. 2016.
- OGA, T. et al. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 6, p. 521–6, 2011.
- PALAKSHAPPA, J. A. et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: Muscle area superior to thickness. **Journal of Critical Care**, v. 47, p. 324–330, out. 2018.
- PARRY, S. M.; PUTHUCHEARY, Z. A. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. **Parry and Puthuchearry Extrem Physiol Med**, v. 4, p. 16, 2015.
- PATERNOSTRO-SLUGA, T. et al. Chronaxie and accommodation index in the diagnosis of muscle denervation. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 81, n. 4, p. 253–60, 1 abr. 2002.
- PEARMAN, L.; HERRIDGE, M. S. Outcomes after ARDS: a distinct group in the spectrum of disability after complex and protracted critical illness. **Minerva anesthesiologica**, v. 79, n. 7, p. 793–803, jul. 2013.
- PÉRAN, L.; CASTEL, M.; BEAUMONT, M. Effets de l'électrostimulation neuromusculaire combinée des triceps suraux et des quadriceps dans la BPCO sévère et très sévère lors d'un programme de réhabilitation respiratoire. **Kinésithérapie, la Revue**, v. 18, n. 197, p. 3–12, 1 maio 2018.
- PRESCOTT, H. C. et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. **BMJ**, v. 353, p. i2375, 17 maio 2016.
- PRESCOTT, H. C. ORIGINAL RESEARCH Variation in Postsepsis Readmission Patterns: A Cohort Study of Veterans Affairs Beneficiaries. **Ann Am Thorac Soc**, v. 14, n. 2, p. 230–237, 2017.
- PRESCOTT, H. C.; ANGUS, D. C. Enhancing Recovery From Sepsis. **JAMA**, v. 319, n. 1, p. 62, 2 jan. 2018.
- PRESCOTT, H. C.; COSTA, D. K. Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. **Critical Care Clinics**, v. 34, n. 1, p. 175–188, 2018.
- PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness.

- JAMA**, v. 310, n. 15, p. 1591, 16 out. 2013a.
- PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. **JAMA**, v. 310, n. 15, p. 1591, 16 out. 2013b.
- PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Rectus Femoris Cross-Sectional Area and Muscle Layer Thickness: Comparative Markers of Muscle Wasting and Weakness. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 1, p. 136–138, 2017.
- PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. **Thorax**, v. 73, n. 10, p. 926–935, out. 2018.
- PUTHUCHEARY, Z. A.; DENEHY, L. Exercise Interventions in Critical Illness Survivors: Understanding Inclusion and Stratification Criteria. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 12, p. 1464–1467, 15 jun. 2015.
- ROSA, R. G. et al. Effects of post-ICU follow-up on subject outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Critical Care**, v. 52, p. 115–125, ago. 2019.
- RYRSØ, C. K. et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 154, 15 dez. 2018.
- SAKR, Y. et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 12, 1 dez. 2018.
- SANTOS, P. DOS et al. The Critical Illness Polyneuropathy in Septic Patients With Prolonged Weaning From Mechanical Ventilation: Is the Diaphragm Also Affected? A Pilot Study. **Respiratory Care**, v. 57, n. 10, p. 1594–1601, 1 out. 2012.
- SCHMIDT, D. et al. Critical illness polyneuromyopathy in septic patients: Is it possible to diagnose it in a bedside clinical examination? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 1, p. 33–38, jan. 2019.
- SEGERS, J. et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 6, p. 1082–1088, 2014.
- SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762, 23 fev. 2016.
- SEYMOUR, C. W. et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2235–2244, 8 jun. 2017.
- SHANKAR-HARI, M. et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical

- care database. **British Journal of Anaesthesia**, v. 119, n. 4, p. 626–636, 1 out. 2017.
- SHEN, J. et al. Neuromuscular electrical stimulation improves muscle atrophy induced by chronic hypoxia-hypercapnia through the MicroRNA-486/PTEN/FoxO1 pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 509, n. 4, p. 1021–1027, 19 fev. 2019.
- SHIBAHASHI, K. et al. Decreasing skeletal muscle as a risk factor for mortality in elderly patients with sepsis: A retrospective cohort study. **Journal of Intensive Care**, v. 5, n. 1, 2017.
- 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 electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically-ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study. **Journal of Critical Care**, v. 44, p. 87–94, 1 abr. 2018.
- SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016.
- SPRUIT, M. A. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. **Thorax**, v. 58, n. 9, p. 752–756, 1 set. 2003.
- STILLER, K. Physiotherapy in Intensive Care. **CHEST**, v. 144, p. 825–847, 2013.
- TAKAMI, A. et al. innate immunity in the Persistent inflammation, immunosuppression, and Catabolism Syndrome and its implications for Therapy. v. 9, p. 1, 2018.
- TENNILÄ, A. et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. **Intensive care medicine**, v. 26, n. 9, p. 1360–3, set. 2000.
- TIPPING, C. J. et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. **Intensive Care Med**, v. 43, p. 171–183, 2017.
- TORRES-SÁNCHEZ, I. et al. Results of Physiotherapy Treatments in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. **Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada**, v. 69, n. 2, p. 122–132, 2017.
- TORRES, S. H. et al. Gender and skeletal muscle characteristics in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 105, p. 88–94, 2011.

TRETHEWEY, S. P. et al. Interventions for the management and prevention of sarcopenia in the critically ill: A systematic review. **Journal of Critical Care**, v. 50, p. 287–295, abr. 2019.

TROOSTERS, T. et al. Resistance Training Prevents Deterioration in Quadriceps Muscle Function During Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 10, p. 1072–1077, 15 maio 2010.

VIEIRA, P. J. C. et al. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. **Respiratory medicine**, v. 108, n. 4, p. 609–20, 1 abr. 2014.

VIVODTZEV, I. et al. Improvement in Quadriceps Strength and Dyspnea in Daily Tasks After 1 Month of Electrical Stimulation in Severely Deconditioned and Malnourished COPD. **Chest**, v. 129, n. 6, p. 1540–1548, 1 jun. 2006.

VIVODTZEV, I. et al. Severe and early quadriceps weakness in mechanically ventilated patients. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 431, 2014.

WAGECK, B. et al. Application and effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: Systematic review. **Medicina Intensiva**, v. 38, n. 7, p. 444–454, out. 2014.

WALSH, T. S. et al. Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 6, p. 901, 1 jun. 2015.

WANG, L. et al. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. **Respiratory Medicine**, v. 123, p. 18–27, fev. 2017.

WDC, M.; JONES S, M. M. Cochrane Database of Systematic Reviews Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease (Review) Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease (Review). 2016.

WEDZICHA, J. A. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. **The European respiratory journal**, v. 49, n. 3, p. 1600791, 1 mar. 2017.

WISCHMEYER, P. E. et al. Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise. **Current opinion in critical care**, v. 23, n. 4, p. 269–278, ago. 2017.

- WITT, N. J. et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. **Chest**, v. 99, n. 1, p. 176–84, jan. 1991.
- WITTEVEEN, E. et al. No association between systemic complement activation and intensive care unit-acquired weakness. **Annals of Translational Medicine**, v. 6, n. 7, p. 115–115, abr. 2018.
- 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.
- WOLLERSHEIM, T. et al. Muscle wasting and function after muscle activation and early protocol-based physiotherapy: an explorative trial. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, p. jcsm.12428, 23 abr. 2019.
- YOSEF-BRAUNER, O. et al. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. **Clinical Respiratory Journal**, v. 9, n. 1, p. 1–6, 1 jan. 2015.
- ZANOTTI, E. et al. Peripheral Muscle Strength Training in Bed-Bound Patients With COPD Receiving Mechanical Ventilation. **Chest**, v. 124, n. 1, p. 292–296, 1 jul. 2003.
- ZELT, J. T. et al. Systemic vascular dysfunction is associated with emphysema burden in mild COPD. **Respiratory Medicine**, v. 136, p. 29–36, 1 mar. 2018.
- ZOCHODNE, D. W. et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. **Brain**, v. 110, n. 4, p. 819–842, ago. 1987.

6. ARTIGO CIENTÍFICO 1

Esse artigo será enviado para publicação na revista Journal of Critical Care (Fator de impacto: 2.191)

IMPACTO DA SEPSE SOBRE A FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Marta Fioravanti Carpes¹; Renata Italiano da Nóbrega Figueiredo¹; Thiago Costa Lisboa^{1,2}, Graciele Sbruzzi^{1,2}

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

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Graciele Sbruzzi, ScD

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

CEP 90690-200

Graciele.sbruzzi@ufrgs.br

Phone: 555133085857

7. ARTIGO CIENTÍFICO 2

Artigo publicado na Revista Brasileira de Terapia Intensiva – Sachetti *et al.* Rev. Bras. Ter. Intensiva 2018; 30(2): 219-225 (Fator de impacto: 0.35).

SAFETY OF NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION AMONG CRITICALLY ILL PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW

REVIEW ARTICLE

Amanda Sachetti¹, Marta Fiorvani Carpes²,
Alexandre Simões Dias³, Graciele Struzzi²

1. Course of Medicine, Escola de Saúde, IMED -
Passo Fundo (RS), Brazil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul -
Porto Alegre (RS), Brazil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul -
Porto Alegre (RS), Brazil.

Registered in the International prospective
register of systematic reviews (PROSPERO)
on July 18, 2016, under registration number
42016043079.

Conflict of interest: None

Submitted on July 8, 2017
Accepted on February 5, 2018

Corresponding author:
Amanda Sachetti
Hospital da Cidade de Passo Fundo
Rua Tiradentes, 295
Zip code: 99010-260 - Passo Fundo (RS), Brazil
E-mail: amandasachetti@gmail.com

Responsible editor: Alexandre Biasi Cavalcanti
DOI: 10.5935/0103-507X.20180036

Safety of neuromuscular electrical stimulation among critically ill patients: systematic review

Segurança no uso da eletroestimulação neuromuscular em pacientes graves: revisão sistemática

ABSTRACT

Objective: To review the evidence on the safety of neuromuscular electrical stimulation when used in the intensive care unit.

Methods: A systematic review was conducted; a literature search was performed of the MEDLINE (via PubMed), PEDro, Cochrane CENTRAL and EMBASE databases, and a further manual search was performed among the references cited in randomized studies. Randomized clinical trials that compared neuromuscular electrical stimulation to a control or placebo group in the intensive care unit and reporting on the technique safety in the outcomes were included. Hemodynamic variables and information on adverse effects were considered safety parameters. Articles were independently analyzed by two reviewers, and the data analysis was descriptive.

Results: The initial search located 1,533 articles, from which only four

randomized clinical trials were included. Two studies assessed safety based on hemodynamic variables, and only one study reported an increase in heart rate, respiratory rate and blood lactate, without clinical relevance. The other two studies assessed safety based on reported adverse effects. In one, 15% of patients described a prickling sensation, without any clinically relevant abnormalities. In the other, one patient suffered a superficial burn due to improper parameter configuration.

Conclusion: Neuromuscular electrical stimulation is safe for critically ill patients; however, it should be applied by duly trained professionals and with proper evidence-based parameters.

Keywords: Safety; Electric stimulation therapy; Respiration, artificial; Drug-related side effects and adverse reactions; Physical stimulation; Intensive care units

INTRODUCTION

The survival rate of critically ill patients has increased over time as a function of technological advances and new techniques used for providing intensive care.⁽¹⁾ However, in parallel with such an increase in the survival rate, the therapeutic resources that contribute to such outcomes also cause some comorbidities, such as muscle weakness derived from the loss of muscle mass and strength.⁽²⁾ In addition to these factors, one might also mention immobility in the bed, which increases muscle catabolism and reduces the synthesis of proteins and muscle mass.⁽³⁾ These muscle disorders might have a negative impact on the patients' independence and quality of life as well as on their functional capacity after discharge from the hospital.⁽⁴⁾



For patients unable to perform active movements, neuromuscular electrical stimulation (NMES) might represent a therapeutic option to increase or maintain their muscle strength. NMES programs seem to be acceptable to patients and result in the improvement of muscle function, exercise capacity and quality of life.⁽⁵⁾ However, estimates of NMES efficacy based on individual studies lack power and precision.⁽⁴⁾

According to some studies, NMES was shown to be effective in the acute stage of a disease,^(6,7) while in others, it was shown to have no effect in reverting the loss of muscle strength in the acute stage.^(8,9) Recent studies with variable methodological designs have shown that NMES is safe, feasible and beneficial for patients admitted to the intensive care unit (ICU).⁽¹⁰⁻¹³⁾ However, the available data are still inconclusive due to the heterogeneity of protocols and the small sample sizes.

The aim of the present systematic review was to investigate the safety of NMES among critically ill patients by comparison to control or placebo groups.

METHODS

The present systematic review followed the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) statement⁽¹⁴⁾ and was registered in the *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) on July 18, 2016, under registration number 42016043079.

Eligibility criteria

Randomized clinical trials (RCT) involving patients admitted to the ICU, under invasive mechanical ventilation and subjected to NMES on the peripheral muscles were included. These patients were compared to a control group, composed of patients receiving other types of physical therapy, no intervention or sham NMES.

The outcome assessed was the safety of NMES among critically ill patients, based on the presence/absence of adverse effects and/or hemodynamic parameters.

The exclusion criteria were pilot RCTs and studies with missing data or without control group data.

Search strategy

The search was conducted in the following electronic databases: MEDLINE (via PubMed), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE. In addition, a manual search of the references cited in published studies was also performed. The search was

performed in October 2016 with the following keywords and corresponding synonyms: "critical illness", "intensive care", "intensive care units", "electric stimulation" and "electric stimulation therapy". These terms were associated with a sensitive list of terms to locate RCTs.⁽¹⁵⁾ The full search strategy used for the PubMed database is described in table 1. The search had no language or date limits.

Study selection and data extraction

The titles and abstracts of all the retrieved articles were independently analyzed by two reviewers. Articles whose abstracts did not provide sufficient information were selected for full-text analysis. Following selection based on titles and abstracts, the same reviewers independently selected articles based on full-text analysis; instances of disagreement were solved by consensus.

Data extraction was performed in duplicate by the same two reviewers, who used a standardized form for this purpose. The main outcome was the presence of adverse effects; a second outcome of interest was changes in hemodynamic variables.

Assessment of risk of bias

The methodological quality of the studies was descriptively assessed by two reviewers according to the method formulated by the Cochrane Collaboration.⁽¹⁶⁾ The following aspects were considered: selection bias (random sequence generation and allocation concealment), performance bias (blinding of participants and professionals), detection bias (blinding of outcome assessors), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting) and other sources of bias.

Data analysis

The data were subjected to descriptive and qualitative analysis and are presented in figures and tables.

RESULTS

Description of studies

The initial search located 1,533 articles, out of which 18 were rated as potentially relevant and analyzed in detail. Following full-text analysis, 13 articles were excluded for not addressing the outcomes of interest,^(5-7,9,17-24) and one because it was not an RCT.⁽¹⁾ The reviewers independently rated four articles as adequate, which together included 162 patients (Table 2, Figure 1).

Table 1 - Search strategy used for PubMed

#1	("Critical Illness"[Mesh] OR "Critical Illness" OR "Critical Illnesses" OR "Illness, Critical" OR "Illnesses, Critical" OR "Critically Ill" OR "Intensive Care"[Mesh] OR "Intensive Care" OR "Care, Intensive" OR "Surgical Intensive Care" OR "Care, Surgical Intensive" OR "Intensive Care, Surgical" OR "Intensive Care Units"[Mesh] OR "Intensive Care Units" OR "Care Unit, Intensive" OR "Care Units, Intensive" OR "Intensive Care Unit" OR "Unit, Intensive Care" OR "Units, Intensive Care" OR "critical illness polyneuropathy" OR "Polyneuropathy, Critical Illness" OR "Critical Illness Polyneuropathies" OR "Critical Illness Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Critical Illness")
#2	("Electric Stimulation"[Mesh] OR "Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulations" OR "Stimulation, Electrical" OR "Stimulations, Electrical" OR "Stimulation, Electric" OR "Electric Stimulations" OR "Stimulations, Electric" OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy" OR "Therapeutic Electric Stimulation" OR "Electric Stimulation, Therapeutic" OR "Stimulation, Therapeutic Electric" OR "Therapy, Electric Stimulation" OR "Stimulation Therapy, Electric" OR "Electrotherapy" OR "Neuromuscular electrical stimulation" OR "neuromuscular electric stimulation" OR "Electrical muscle stimulation")
#3	((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebo[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))
#4	((#1) AND #2) AND #3

Table 2 - Description of selected studies

Study	Groups	Patients (n)	Main objective of study	Intervention parameters	Outcome for safety
Rodriguez et al. ⁽²¹⁾	G1: NMES on one side of the body (contralateral side as control)	Total: 16	To assess the effects of NMES on the muscle strength of patients with sepsis under IMV	Frequency 100Hz; pulse duration 300µs; amplitude 20 - 200v; biphasic impulse; intensity controlled by visible or palpable contraction; stimulus applied twice per day for 30 minutes Brachial biceps and quadriceps vastus medialis muscles Application from IMV day 2 until extubation	Adverse effects: superficial burn in a single patient after the first NMES session due to improper configuration
Abu-Khabber et al. ⁽²⁴⁾	G1: conventional treatment G2: conventional treatment + NMES	Total: 80 G1: 40 G2: 40	To assess the effects of NMES on the peripheral muscles of critically ill patients	Frequency 50Hz; pulse duration 200µs; biphasic symmetrical impulse; duration 15 seconds (1 second rise and 1 second fall); intensity controlled by visible or palpable contraction; stimulus applied once per day for 60 minutes Bilateral quadriceps Application from IMV day 2 to ICU discharge	Adverse effects: six patients (15%) reported a prickling sensation, which was not clinically significant
Akar et al. ⁽²⁵⁾	G1: active mobilization + NMES G2: NMES G3: active mobilization	Total: 30 G1: 10 G2: 10 G3: 10	To compare the efficacy of active mobilization, active mobilization + NMES and NMES alone on muscles, ventilation weaning and NMES response to inflammation among critically ill patients with COPD	Frequency 50Hz; amplitude 20mA and 25mA; symmetrical biphasic square waves; duration 6 seconds (1.5 second rise and 0.75 second fall); stimulus applied five times per week Bilateral deltoid and quadriceps Application from IMV day 2 to ICU discharge	Hemodynamic variables: HR significantly decreased in G2; no changes in RR before or after intervention in any group
Stefanou et al. ⁽²⁷⁾	G1: high frequency G2: medium frequency	Total: 36 G1: 18 G2: 18	To investigate the effects of NMES on the mobilization of endothelial progenitor cells among critically ill patients with sepsis	G1: frequency 75Hz, 6 seconds on and 21 seconds off; G2: frequency 45Hz, 5 seconds on and 12 seconds off; biphasic impulse and pulse width 400µs; intensity defined as the maximum tolerated One single 40-minute session Vastus lateralis and peroneus longus	Hemodynamic variables: slight increase of HR and RR; MAP remained the same in both groups. Slight increase in blood lactate in both groups

NMES - neuromuscular electrical stimulation; G - group; IMV - invasive mechanical ventilation; ICU - intensive care unit; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; HR - heart rate; RR - respiratory rate; MAP - mean arterial pressure

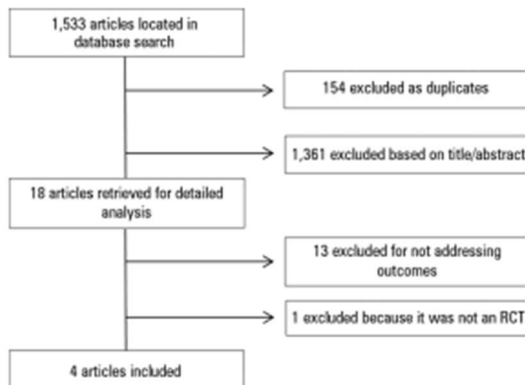


Figure 1 - Flowchart representing article search and selection. RCT - randomized clinical trial.

Risk of bias

Assessment of the risk of bias based on the method formulated by the Cochrane Collaboration showed that relative to the selection bias aspect of “random sequence generation”, two studies exhibited a low risk of bias^(23,25) and the other two an uncertain risk of bias.^(26,27) Relative to the selection bias aspect of “allocation concealment”, all four articles exhibited an uncertain risk of bias.^(23,25-27) In regard to performance bias – “blinding of participants and professionals” – three studies exhibited an uncertain risk of bias^(23,25,27) and one study presented a low risk of bias.⁽²⁶⁾

For detection bias – “blinding of outcome assessors” – two studies exhibited an uncertain risk of bias^(25,27) and the other two a low risk of bias.^(23,26) In regard to attrition bias – “incomplete outcome data” – all four studies^(23,25-27) exhibited a low risk of bias. Relative to reporting bias – “selective reporting” – all four studies^(23,25-27) exhibited a low risk of bias. Concerning other sources of bias, all four studies^(23,25-27) exhibited an uncertain risk of bias.

Interventions

The studies included in the present review used different comparator groups: one included a control group,⁽²⁵⁾ another compared NMES to active mobilization,⁽²⁶⁾ a third used the contralateral side of the body as a control,⁽²³⁾ and the fourth compared two groups subjected to NMES with different frequencies.⁽²⁷⁾ In none of the selected studies was the safety of the technique the primary outcome. In the present review, we used the secondary outcomes and corresponding data (Table 2).

Two out of the four included studies assessed NMES safety based on hemodynamic variables. Stefanou et al.⁽²⁷⁾ found significant differences in heart rate, respiratory rate and blood lactate, which were not considered clinically relevant. In contrast, Akar et al.⁽²⁶⁾ did not find any significant differences between the groups.

The other two studies assessed safety based on reported adverse effects. In the study by Abu-Khaber et al.,⁽²⁵⁾ 15% of the participants described a prickling sensation, which was not clinically significant. In the study by Rodriguez et al.,⁽²³⁾ there was one case of a superficial burn due to the improper configuration of NMES parameters.

DISCUSSION

The present systematic review, based on RCTs, found that as a means to prevent ICU-acquired muscle weakness and in comparison to a control group, NMES is safe provided it is properly applied by a duly trained professional.

None of the studies included in the present review assessed the safety of the technique of interest as the main outcome. However, they assessed variables able to detect risk in the application of NMES.

The ideal dose for use in NMES training protocols has not yet been established, as several systematic reviews on this subject show that there is wide variation in the intensity, duration, number of repetitions and site of application.^(23,27) On these grounds, one should consider the hypothesis that patients might be undertreated, this being the cause for the lack of reports of adverse effects.

The population in the study by Rodriguez et al.⁽²³⁾ exhibited sepsis, which is a common occurrence in the ICU associated with systemic inflammation, which is an inducer of protein catabolism. The authors detected one case of skin burn following a session in which the configurations did not comply with the predefined protocol. Other studies conducted with patients with sepsis did not report any adverse effects among the patients subjected to NMES.⁽⁹⁾

A prickling sensation was the only complication described by 15% of the patients subjected to NMES in the study by Abu-Khaber et al.,⁽²⁵⁾ which was included in the present systematic review. According to the authors, this occurrence was no reason to limit the intervention. In turn, Fischer et al.⁽²⁸⁾ detected five cases of patients who reported discomfort during the application of NMES, which was no reason to discontinue the intervention; they

did not describe any hemodynamic abnormalities. Pain was the reason why one out of 68 patients dropped out of another study.⁽²⁹⁾

One of the factors that aggravates the clinical condition of critically ill patients is the intense inflammation they develop. In addition to the state of hypermetabolism triggered by the inflammation, increased protein catabolism and overload of kidney and heart function also occur. Therefore, all situations that enhance the inflammatory response are undesirable. In a study included in the present review, Akar et al.⁽²⁶⁾ found a reduction of the inflammatory response for the duration of mechanical ventilation among patients who underwent NMES combined with active exercise and the group that received NMES alone. Interleukin 6 levels decreased in the group that underwent NMES combined with exercise, and interleukin 8 levels decreased in the groups that received NMES alone or in combination with exercise. These findings suggest that NMES is not associated with the risk of an increase of the inflammatory response among critically ill patients. However, the authors did not categorize the study participants as per the severity of their clinical condition or the presence of sepsis.

Akar et al.⁽²⁶⁾ further found a significant reduction in heart rate after the intervention. This finding suggests that NMES does not cause cardiac overload. In fact, this finding might denote a clinical improvement and even a cardiovascular adaptation to treatment.⁽²⁶⁾ In contrast, Stefanou et al.⁽²⁷⁾ found an elevation in heart rate in their sample.

In regard to the deaths that occurred in the included studies, there is no indication they were associated with the use of NMES. In the study by Akar et al.,⁽²⁶⁾ mortality was higher (50%) in the group that did not receive NMES, while relative to the two groups that received NMES, patients out of 20 died.

Among 17 RCTs involving the application of NMES to critically ill patients and subjected to full-text analysis in the present review, only four approached patient safety and were included for review. The fact that the other studies did not make mention of adverse effects suggests that this therapeutic strategy has no unhealthy effects for critically ill patients.

Two observational studies and one pilot study assessed the safety of NMES among critically ill patients.^(1,29,30)

Iwatsu et al.⁽²⁹⁾ followed up with 61 patients throughout the postoperative period following heart surgery and analyzed the safety of NMES. Frequencies of 200Hz and 20Hz were alternated, and the intensity of the current was defined in the postoperative period, with patients receiving

10% to 20% of the maximum torque. Safety outcomes were hemodynamic parameters, pacemaker function and arrhythmias. None of these parameters exhibited any abnormalities, which allowed the authors to conclude that NMES does not increase the cardiovascular workload, and thus is safe for the target population.

In an observational study, Segers et al.⁽¹⁾ assessed blood pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation and skin reactions as safety outcomes of the application of NMES to critically ill patients. The participants received the intervention five times per week, with an intensity up to 80mA, pulse duration up to 500ms and frequency of 50Hz. No significant change was detected in the investigated variables; only skin hyperemia occurred in 50% of the patients following removal of the electrodes, which disappeared gradually. There were no reports of pain limiting the intervention.

In a pilot study that compared a group of patients with sepsis under mechanical ventilation who received NMES combined with ergometric cycling versus a control group, Parry et al.⁽³⁰⁾ selected safety parameters to determine continuation or discontinuation of NMES: heart rate below 50 or over 140bpm, mean arterial pressure below 65mmHg, need of fraction of inspired oxygen over 80%, need of positive end-expiratory pressure (PEEP) over 15mmHg, respiratory rate over 35 bpm, oxygen saturation below 85% or a 10% fall, and self-reported pain score over 7 on a visual analog scale. The authors did not detect any serious adverse effects, just one case of desaturation 30 minutes after the intervention. Thus, they concluded that NMES was safe among critically ill patients.

One of the main limitations of the present study derives from the methodological diversity among the included studies. The use of the contralateral lower limb as a control in the study by Rodriguez et al.⁽²³⁾ does not allow the assessment of possible systemic abnormal changes following the application of NMES. In turn, Stefanou et al.⁽²⁷⁾ performed one single NMES session, which does not allow assessment of the effects of continued use or the progressive increase of intensity on muscle mass and the cardiovascular system.

CONCLUSION

Neuromuscular electrical stimulation is a safe technique for application to critically ill patients by duly trained professionals and with proper evidence-based parameters. New randomized clinical trials should be conducted, with the safety of neuromuscular electrical stimulation among critically ill patients as the primary outcome.

RESUMO

Objetivo: Revisar as evidências sobre segurança da eletroestimulação neuromuscular quando utilizada em unidade de terapia intensiva.

Métodos: Revisão sistemática, sendo a busca realizada nas bases de dados MEDLINE (acessado via PubMed), PEDro, Cochrane CENTRAL e EMBASE, além de busca manual de referências em estudos randomizados. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que comparassem aplicação da eletroestimulação neuromuscular com grupo controle ou placebo em unidades de terapia intensiva, e que contivessem informações sobre segurança da técnica nos desfechos, sendo considerado como segurança dados de variáveis hemodinâmicas e informações sobre efeitos adversos.

Resultados: Os artigos foram analisados por dois revisores independentes, e a análise dos dados foi descritiva. A busca inicial encontrou 1.533 artigos; destes, foram incluídos somente

4 ensaios clínicos randomizados. Dois estudos avaliaram segurança por meio das variáveis hemodinâmicas, e somente um deles mostrou aumento nas frequências cardíacas, respiratória e lactato, porém sem relevância clínica. Os outros dois estudos avaliaram a segurança por meio do relato de efeitos adversos; um expôs que 15% dos pacientes apresentaram sensação de picada, sem alteração clinicamente relevante; o outro relatou apenas que um paciente sofreu queimadura superficial por configuração incorreta dos parâmetros.

Conclusão: A eletroestimulação neuromuscular é uma técnica segura para ser aplicada em pacientes graves, porém deve ser aplicada por profissional treinado e utilizando parâmetros corretos, baseados em evidências.

Descritores: Segurança; Estimulação elétrica; Respiração artificial; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Estimulação física; Unidades de terapia intensiva

REFERENCES

1. Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, Meyfroidt G, Langer D, Gosselink R. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014;29(6):1082-8.
2. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293-304.
3. Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit—from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care.* 2009;13(4):216.
4. Jones S, Man WD, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A, Maddocks M. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD009419.
5. Dirks ML, Wall BT, Snijders T, Ottenbros CL, Verdijk LB, van Loon LJ. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle disuse atrophy during leg immobilization in humans. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(3):628-41.
6. Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, Pitsolis T, Markaki V, Zervakis D, et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest.* 2009;136(5):1249-56.
7. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R74.
8. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med.* 2008;40(3):185-9.
9. Poulsen JB, Møller K, Jensen CV, Weisdorf S, Kehlet H, Perner A. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2011;39(3):456-61.
10. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2089-94.
11. Bayley P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med.* 2007;35(1):139-45.
12. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2238-43.
13. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41. Erratum in: *Int J Surg.* 2010;8(8):658.
15. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
16. Carvalho AP, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento.* 2013;18(1):38-44.
17. Falavigna LF, Silva MG, Freitas AL, Silva PF, Paiva Júnior MD, de Castro CM, et al. Effects of electrical muscle stimulation early in the quadriceps and tibialis anterior muscle of critically ill patients. *Physiother Theory Pract.* 2014;30(4):223-8.
18. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care.* 2009;13(5):R161.
19. Hirose T, Shiozaki T, Shimizu K, Mouri T, Noguchi K, Ohnishi M, et al. The effect of electrical muscle stimulation on the prevention of disuse muscle atrophy in patients with consciousness disturbance in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2013;28(4):536.e1-7.
20. Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, Tripodaki ES, Apostolou K, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:432752.
21. Bouletreau P, Patricot MC, Saudin F, Guiraud M, Mathian B. Effects of intermittent electrical stimulations on muscle catabolism in intensive care patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(6):552-5.
22. Bouletreau P, Patricot MC, Saudin F, Guiraud M, Mathian B. [Effects of intermittent muscle stimulation on muscle catabolism in patients immobilized in the ICU]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1986;5(4):376-80. French.

23. Rodriguez PO, Setten M, Maskin LP, Bonelli I, Vidomlansky SR, Attie S, et al. Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *J Crit Care.* 2012;27(3):319.e1-8.
24. Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, Hanks SE, Brown CV, Demetriades D. Electro stimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. *Surgery.* 2005;137(5):493-8.
25. Abu-Khaber HA, Abouelela AM, Abdelkarim EM. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. *Alexandria J Med.* 2013;49(4):309-15.
26. Akar O, Günay E, Sarınc Ulaslı S, Ulaslı AM, Kacar E, Sariaydin M, et al. Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in patients with COPD followed in intensive care unit. *Clin Respir J.* 2017;11(6):743-50.
27. Stefanou C, Karatzanos E, Mitsiou G, Psarra K, Angelopoulos E, Dimopoulos S, et al. Neuromuscular electrical stimulation acutely mobilizes endothelial progenitor cells in critically ill patients with sepsis. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):21.
28. Fischer A, Spiegl M, Altmann K, Winkler A, Salamon A, Themessl-Huber M, et al. Muscle mass, strength and functional outcomes in critically ill patients after cardiothoracic surgery: does neuromuscular electrical stimulation help? The Catastim 2 randomized controlled trial. *Crit Care.* 2016;20:30.
29. Iwatsu K, Yamada S, Iida Y, Sampei H, Kobayashi K, Kainuma M, et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation immediately after cardiovascular surgery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(1):63-8.
30. Parry SM, Berney S, Warrillow S, El-Ansary D, Bryant AL, Hart N, et al. Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: a pilot case-matched control study. *J Crit Care.* 2014;29(4):695.e1-7.

8. ARTIGO CIENTÍFICO 3

Esse artigo será enviado para publicação na revista *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Fator de impacto: 1.532)

ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR EM PACIENTES INTERNADOS POR EXACERBAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Marta Fioravanti Carpes¹; Débora Schmidt², Graciele Sbruzzi^{1,2}

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

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Graciele Sbruzzi, ScD

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

CEP 90690-200

Graciele.sbruzzi@ufrgs.br

Phone: 555133085857

9. CONCLUSÕES

A partir dessa tese, pode-se concluir que: 1- a exposição à sepse aumenta o risco de desenvolver fraqueza muscular adquirida na UTI e há elevada incidência de fraqueza muscular nesse subgrupo de pacientes; 2- a EENM é uma técnica segura para ser aplicada em pacientes críticos internados em UTI; 3- a EENM mostrou-se efetiva na melhora da força muscular de membros inferiores em pacientes com DPOC internados por exacerbação.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Pacientes internados em unidades de terapia intensiva, em especial os que desenvolvem sepse e necessitam suporte de vida, estão sujeitos a desenvolver uma síndrome caracterizada por inflamação persistente, imunossupressão e catabolismo que causa alterações no metabolismo das células musculares, o que promove a fraqueza muscular e as incapacidades físicas;
2. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam disfunções musculares com múltiplas origens. Quando desenvolvem exacerbação da doença e necessitam internação hospitalar estão suscetíveis a desenvolver fraqueza muscular característica do doente crítico e ter aumento das suas limitações funcionais;
3. Há uma ampla diversidade de instrumentos para avaliar a fraqueza muscular dos pacientes hospitalizados, mas não há consenso de qual a ferramenta ideal para esse fim;
4. Entre as estratégias terapêuticas para tratar ou prevenir a fraqueza muscular destacam-se a mobilização ativa precoce e a estimulação elétrica neuromuscular;
5. A estimulação elétrica neuromuscular parece reduzir os efeitos da fraqueza muscular em pacientes hospitalizados;
6. Nos pacientes em internação hospitalar há grande variabilidade nos protocolos de fortalecimento muscular com eletroestimulação neuromuscular. Dose e tempo ideal não estão definidos;
7. Há poucos efeitos deletérios no uso da estimulação elétrica neuromuscular relatados, o que sugere que seja um método seguro.