

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Autora: Graziela Valle Nicolodi

Efeitos agudos da estimulação elétrica funcional e do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico em pacientes com insuficiência cardíaca: Ensaio Clínico Randomizado Cruzado

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2014

Graziela Valle Nicolodi

**Efeitos agudos da estimulação elétrica funcional e do treinamento muscular inspiratório
no controle autonômico em pacientes com insuficiência cardíaca: Ensaio Clínico
Randomizado Cruzado**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Rodrigo Della Mía Plentz

Coorientadora: Dra. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre

2014

*Dedico esse trabalho aos meus pais
Juarez e Marta Nicolodi por sempre me
apoiarem e estarem presentes em todos os
momentos da minha vida, sem nunca
medirem esforços para que eu pudesse
realizar os meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Ao final de mais uma etapa em minha vida, marcada por muito trabalho, dedicação e estudo, agradeço a todos que viveram comigo os momentos desta fase.

Muito Obrigada:

Primeiramente a **DEUS**, por ter me dado saúde e força para superar os obstáculos.

Aos meus pais, Juarez e Marta Nicolodi, as pessoas mais importantes da minha vida, a minha eterna gratidão pelos ensinamentos que considero os mais valiosos: o caráter, a honestidade, a humildade e a dignidade. Obrigada pelo amor incondicional, por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, me incentivando e apoiando sempre, nunca medindo esforços para que eu tivesse uma boa educação. Vocês são tudo para mim.

AMO MUITO VOCÊS!

Ao meu irmão e minha cunhada, Fernando e Aline Nicolodi, pela amizade, conselhos e apoio que, com toda a certeza, foram significativos para o meu crescimento pessoal e profissional. **AMO VOCÊS!**

A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, em especial ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**, seu corpo docente e coordenação, que oportunizaram a realização de mais essa conquista em minha vida.

Ao meu orientador Rodrigo Della Múa Plentz, pessoa que admiro por toda a sua capacidade e inteligência. Obrigada por ter sido o grande responsável pela escolha da trajetória acadêmica que fiz, por ter acreditado em mim desde o início quando ainda estava na minha graduação me despertando o interesse pela pesquisa. Obrigada pelo incentivo, paciência, pelo suporte nos momentos de angústia e pelos valiosos conhecimentos que me proporcionou.

A minha coorientadora Graciele Sbruzzi, minha gratidão pela atenção e disponibilidade em me ajudar em todos os momentos que precisei, pela confiança depositada em mim, por exigir o meu melhor sempre e por todo o conhecimento dividido comigo durante essa caminhada.

Ao professor e colega Fabrício Edler Macagnan, por toda a ajuda e interesse que foram fundamentais para a execução desse trabalho. Obrigada pela convivência, pelos importantes conhecimentos que me passou, pela paciência e principalmente, pela disponibilidade que sempre teve para me auxiliar.

Ao colega Thiago Dipp, pela colaboração e ajuda durante a execução desse trabalho.

A **Aline Macedo**, pela amizade e dedicação que teve desde o início da execução do projeto.

Aos **colegas do Laboratório de Investigação Clínica (LIC) do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia**, em especial à **Professora Melissa Markoski** por permitir a minha entrada no laboratório, pela receptividade e apoio.

Aos **colegas do Grupo de Pesquisa** do Professor Rodrigo Plentz, pelo convívio e experiências compartilhadas.

Aos **meus amigos**, que por muitas vezes compreenderam a minha ausência e, mesmo assim, estiveram ao meu lado me dando força para que eu conseguisse chegar a realização de mais um sonho.

A todos que, de forma direta ou indireta, fizeram parte de minha formação, o meu muito obrigada!

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”

John Ruskin.

RESUMO

Introdução: A Estimulação Elétrica Funcional (EEF) e o Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) podem auxiliar o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC). **Objetivo:** Verificar os efeitos agudos da EEF e do TMI no controle autonômico em pacientes com IC. **Métodos:** Ensaio Clínico Randomizado Cruzado, com 11 pacientes submetidos a três intervenções randomizadas: EEF, TMI e EEF+TMI, com intervalo de uma semana entre elas. O TMI foi realizado por 15 minutos com 30% da pressão inspiratória máxima. A EEF foi realizada nos músculos vasto lateral e vasto medial, com frequência=20Hz, largura de pulso=0,5 milissegundos, Ton/off=5/10seg, durante 30 minutos ou até a fadiga, na intensidade máxima tolerada. Quando aplicado a EEF+TMI, o TMI foi realizado primeiramente. Foram avaliados antes e após as sessões, o controle autonômico pelo registro da pressão arterial batimento-a-batimento (*Finapres*), função endotelial pela técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD), lactato sanguíneo e citocinas inflamatórias. **Resultados:** No controle autonômico, após a EEF, obteve-se redução significativa do componente LF/HF ($p=0,01$), LFn.u ($p=0,03$) e aumento da *Mean RR* ($p=0,005$). Após o TMI, houve aumento significativo da *Mean RR* ($p=0,005$) e quando realizada EEF+TMI houve aumento da *Mean RR* ($p=0,02$). Função endotelial e lactato sanguíneo não obtiveram diferença significativa. Quanto às citocinas, na EEF, houve uma diminuição significativa do TNF- α (pré vs pós 24 horas, $p=0,05$), TMI: aumento da IL-10 (pré vs pós 24 horas $p=0,05$) e diminuição significativa do TNF- α (pós 1 horas vs pós 24 horas, $p=0,03$). Não havendo diferença quando associadas as duas intervenções. **Conclusão:** Quando aplicada EEF, TMI e EEF+TMI, existe alteração autonômica não induzindo mudanças na função endotelial e lactato sanguíneo. Ainda isoladamente EEF e TMI promoveram mudanças nas citocinas inflamatórias.

Palavras-chave: estimulação elétrica. exercícios respiratórios. insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Functional electrical stimulation (FES) and inspiratory muscle training (IMT) can help in treating patients with heart failure (HF). **Aim:** To verify the acute effects of FES and IMT on the autonomic control in patients with HF. **Methods:** Randomized crossover trial, with 11 patients subjected to three randomized interventions: FES, IMT, and FES+TMI, with a 1-week interval between sessions. IMT was performed for 15 minutes with 30% of each patient's maximal inspiratory pressure. FES was performed in vastus lateralis and vastus medialis muscles, with frequency=20Hz, pulse width=0.5 ms, Ton/off=5/10 s, for 30 minutes or until fatigue, at the maximum tolerated intensity. When applying FES+IMT, IMT was performed first. Autonomic control through beat-to-beat blood pressure monitoring (*Finapres*), endothelial function through the flow-mediated dilation technique (FMD), blood lactate concentration and inflammatory cytokines were assessed before and after the sessions. **Results:** Regarding autonomic control, after FES there was a significant decrease in LF/HF ($p=0.01$) and LFn.u ($p=0.03$), and an increase in Mean RR ($p=0.005$). After IMT, there was a significant increase in Mean RR ($p=0.005$), and when performing FES+IMT there was an increase in Mean RR ($p=0.02$). There were no significant differences in endothelial function and blood lactate concentration. Regarding cytokines, in FES there was a significant decrease in TNF- α (pre vs post 24 hours, $p = 0.05$). TMI: increased IL-10 (pre vs post 24 hours, $p=0,05$) and a significant decrease in TNF- α (post 1 hour vs post 24 hours, $p = 0.03$). No difference when the two associated interventions. **Conclusion:** When FES, IMT, and FES+TMI are applied, there are alterations in autonomic control without alterations in endothelial function and blood lactate levels. Yet alone EEF and TMI promoted changes in inflammatory cytokines levels.

Key-words: electrical stimulation therapy, breathing exercises, heart failure.

LISTA DE ABREVIATURAS

Angiotensina I (ANG-I)	Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)
Angiotensina II (ANG-II)	Frequência Cardíaca (FC)
Balanço Autonômico (LH/HF)	Hertz (Hz)
Componente de Alta Frequência (HF)	Insuficiência Cardíaca (IC)
Componente de Baixa Frequência (LF)	Interleucina 1 (IL-1)
Componente de Muito Baixa Frequência (VLF)	Interleucina 6 (IL-6)
Débito Cardíaco (DC)	Microsegundos (μ s)
Diferença entre Intervalos RR normais maiores do que 50 ms (NN50)	Miliampères (mA)
Dilatação Mediada pelo Fluxo (FMD)	Milissegundos (ms)
Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)	<i>New York Heart Association</i> (NYHA)
Endotelina-1 (ET-1)	Óxido Nítrico (NO)
Estimulação Elétrica (EE)	Pressão Arterial (PA)
Estimulação Elétrica Funcional (EEF)	Pressão Arterial Média (PAM)
Estimulação Elétrica Nervosa Trancutânea (TENS)	Pressão Diastólica Final (PDF)
Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM)	Pressão Parcial do Dióxido de Carbono (PCO ₂)
Estresse Oxidativo (EO)	Prostaciclina (PGI ₂)
Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio (EDHF)	Pressão Inspiratória Máxima (PImax)
	Raiz Quadrada da Média da Soma das Diferenças entre os Intervalos RR Normais Adjacentes ao Quadrado (RMSSD)
	Sensibilidade Barorreflexa (SBR)

Sistema Nervoso Autônômico (SNA)

Sistema Nervoso Simpático (SNS)

Sistema Nervoso Parassimpático (SNP)

Tempo de Contração (“T” ON)

Tempo de Relaxamento (“T” OFF)

Treinamento Muscular Inspiratório (TMI)

Tromboxano (TXA₂)

Variabilidade da Frequência Cardíaca
(VFC)

Ventrículo Esquerdo (VE)

Volume Diastólico Final (VDF)

SUMÁRIO

Capítulo I- REVISÃO DE LITERATURA	12
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Fisiopatologia e Mecanismos Compensatórios da Insuficiência Cardíaca	14
1.1.1. Mecanismo de <i>Frank-Starling</i> :	14
1.1.2. Remodelamento Ventricular	15
1.1.3. Mudanças no Sistema Musculoesquelético e Respiratório	17
1.1.4. Reflexo Pressórico do Exercício na IC	18
1.1.5. Mudanças do Sistema Renal	20
1.1.6. Mudanças no Sistema Nervoso Autônomo	21
1.1.7. Disfunção Endotelial	25
1.1.8. Perfil Inflamatório e Estresse Oxidativo	26
1.2. Exercício Físico na IC	28
1.3. Estimulação Elétrica	30
1.3.1. Características das Correntes Elétricas	32
1.3.2. Métodos de Acoplamento e Parâmetros	33
1.4. Estimulação Elétrica Funcional na Insuficiência Cardíaca	35
1.4.1. Efeitos da EEF no Sistema Nervoso Autônomo	38
1.5. Treinamento Muscular Inspiratório	39
1.5.1. Treinamento Muscular Inspiratório na IC	40
1.5.2. Efeitos do TMI no Controle Autônomo	41
2. JUSTIFICATIVA	43
3. HIPÓTESES E OBJETIVOS	44
3.1. Hipóteses	44
3.2. Objetivo Geral	44
3.3. Objetivos Específicos	44
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
Capítulo II – Artigo (International Journal of Cardiology)	69
ANEXOS	99

Capítulo I- REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) caracteriza-se por uma síndrome clínica, complexa que resulta de qualquer dano estrutural ou funcional de enchimento ventricular ou ejeção de sangue. Suas principais manifestações são a dispnéia e a fadiga que podem limitar a tolerância ao exercício, causar retenção de líquidos levando a uma congestão pulmonar e edema periférico (YANCY et al., 2013). No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial sistêmica. Em algumas regiões do país, principalmente em áreas onde a condição sócio-econômica é baixa, existem formas da doença associadas à doença de Chagas, endomiocardiofibrose e cardiopatia valvular reumática crônica (BOCCHI et al., 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2008 as doenças cardiovasculares foram a principal causa de morbimortalidade totalizando 17 milhões ou 43% de todas as causas (WHO, 2013). Nos Estados Unidos, a IC é considerada o maior e mais crescente problema de saúde pública (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005). Ainda, estima-se que os gastos somente com o tratamento da IC cheguem ao ano de 2015, em 44,6 bilhões de dólares (ROGER et al, 2012).

No Brasil, em 2012, ocorreram 248.271 internações devido à IC e, destes, 23.119 foram à óbito gerando um custo total de R\$ 266.253.192,91 (DATASUS, 2013), refletindo assim, um importante problema de saúde pública no país. Embora a doença esteja associada à alta mortalidade e altos custos com o tratamento, particularmente entre idosos, esta carga não está relacionada somente com o aumento da incidência. O impacto se refere também ao curso crônico uma vez que as reinternações são frequentes (ROGER et al., 2013). Por outro lado, a sobrevivência após o diagnóstico tem aumentado (ROGER et al., 2004) devido às inovações no tratamento desses pacientes (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005). Além do tratamento medicamentoso, utilizado como primeira opção nos pacientes com IC, medidas não-farmacológicas como o exercício físico, melhora nos hábitos de vida, cessação do tabagismo vêm sendo utilizadas no tratamento desses pacientes. Dentre as modalidades de exercício físico utilizadas no processo de reabilitação cardiopulmonar e metabólica, o treinamento muscular inspiratório (TMI) e a estimulação elétrica funcional (EEF) vêm demonstrando resultados promissores na melhora da condição físico-funcional dessa população (DALL'AGO et al., 2006; KARAVIDAS et al., 2008; WINKELMAN et al., 2009; KARAVIDAS et al., 2010).

Nessa dissertação, vamos apresentar uma revisão da literatura sobre os aspectos relacionados à fisiopatologia da IC e seus mecanismos compensatórios como: alterações autonômicas, endoteliais, inflamatórias e musculares periféricas e respiratórias. Como complemento, serão apresentados os efeitos das intervenções não farmacológicas sobre essas alterações e suas contribuições para a melhora das alterações associadas à IC.

1.1. Fisiopatologia e Mecanismos Compensatórios da Insuficiência Cardíaca

A compreensão fisiopatológica da IC é essencial para avanços no tratamento da doença. Trata-se de uma desordem multissistêmica, com alterações no sistema cardiovascular, musculoesquelético, renal, autonômico e neuro-humoral (JACKSON et al., 2000).

A IC é desenvolvida quando existe um mau funcionamento cardíaco enquanto bomba, decorrente de uma disfunção estrutural ou funcional do coração (TORPY et al., 2011) e, nos estágios iniciais da doença, um dos primeiros mecanismos compensatórios é o Mecanismo de *Frank-Starling* (WESTERHOF et al., 1995).

1.1.1. Mecanismo de *Frank-Starling*:

Sabe-se que a Pressão Arterial é estreitamente regulada e é definida como o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência periférica total. No paciente com IC com diminuição do DC ocorre diminuição na pressão arterial média (PAM) resultando em diminuição da perfusão tecidual. Na tentativa de manter uma PAM adequada, vários mecanismos são utilizados incluindo o mecanismo de *Frank-Starling*, ativação neuro-hormonal e remodelamento ventricular que inicialmente são benéficos, mas à longo-prazo levam a uma piora na IC entrando em um ciclo vicioso (KEMP et al., 2012).

Segundo o mecanismo de *Frank-Starling*, quanto maior o estiramento das fibras miocárdicas no período final da diástole (pré-carga), maior será a contratilidade miocárdica. (FIORELLI et al., 2008). O mecanismo de *Frank-Starling* é comumente um dos primeiros mecanismos acionados para a melhora da função cardíaca. Nas lesões maiores esse mecanismo não é suficiente e a contínua dilatação cardíaca acaba se tornando um mecanismo desadaptativo. Estudos mostram que a contínua dilatação (remodelação ventricular), é deletéria e que quanto maior a dilatação ventricular pior o prognóstico do paciente (THE CONSENSUS TRAIL STUDY GROUP, 1987; THE SOLVD INVESTIGATORS, 1991). Na

figura 1, é possível demonstrar o mecanismo de Frank-Starling. Neste gráfico, está demonstrado o DC que ocorre através da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDF do VE) e está diretamente relacionado com o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF do VE) ou pré-carga. O ponto “A” da curva representa um sujeito com um coração saudável, o aumento da pré-carga leva ao aumento da PDF do VE causando um estiramento das fibras do miocárdio com consequente aumento do DC. No entanto, existe um limite para este aumento do DC, e com um aumento contínuo no valor da pré-carga, o valor do DC não aumenta e a curva então se achata (KEMP et al., 2012).

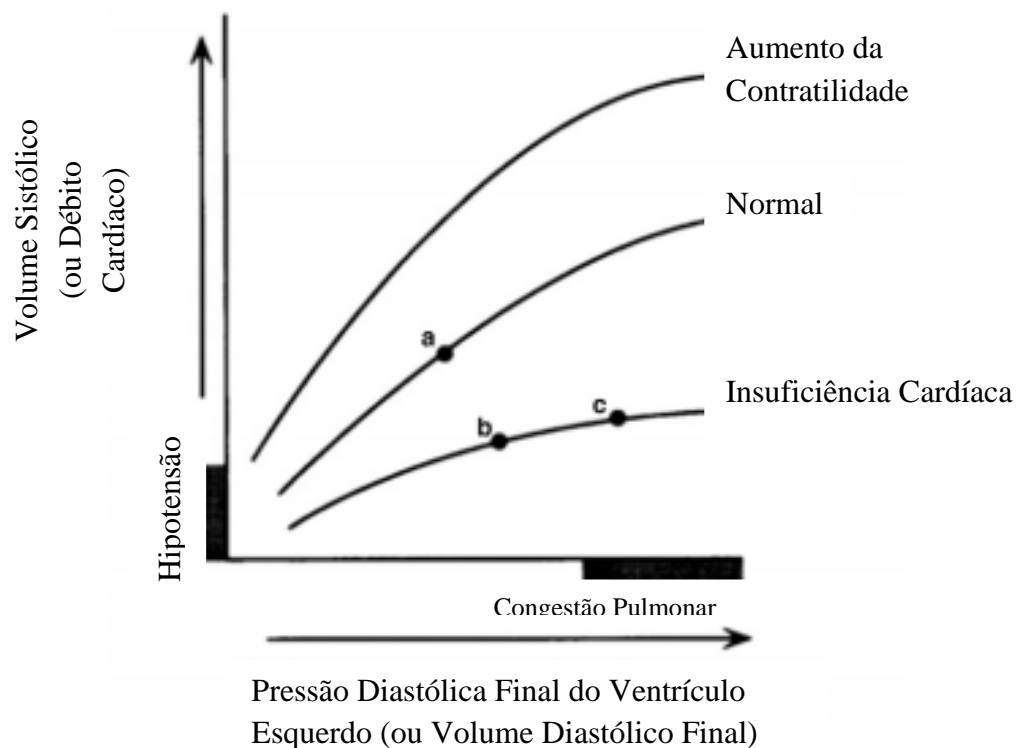


Figura 1: Mecanismo de Frank-Starlin adaptado por KEMP e col. (2012)

1.1.2. Remodelamento Ventricular

O processo de estresse hemodinâmico crônico no coração leva a alterações no tamanho, forma, estrutura e principalmente da função do ventrículo em um processo denominado remodelamento (CURRY et al., 2000). Do ponto de vista macroscópico, o remodelamento significa uma dilatação e perda da conformidade cardíaca normal onde o ventrículo esquerdo perde a sua forma elíptica e adquire uma forma esferóide, dilata-se e apresenta suas paredes mais finas perdendo sua capacidade de bomba (FIORELLI et al., 2008). Como demonstrado anteriormente pela figura 1, no ponto “B” e “C” do gráfico, está

representada a disfunção sistólica de um paciente onde, inicialmente (ponto B) devido ao aumento da pré-carga, ocorre o aumento compensatório do DC embora haja menor impacto quando comparado com um coração saudável. Já no ponto “C” o volume sistólico aumenta pouco para o aumento do VDF do VE onde então essa curva se torna plana em decorrência do descompensamento do músculo cardíaco (KEMP et al., 2012).

Já do ponto de vista microscópico, se evidencia a morte de cardiomiócitos devido à necrose e apoptose com deposição de colágeno e fibroblastos e que por consequência, ocorre a hipertrofia dos cardiomiócitos remanescentes (FIORELLI et al., 2008). Isso aumenta a sobrecarga dos miócitos restantes que tenderão a sofrer necrose ou apoptose (KEMP et al., 2012) criando um ciclo vicioso que piora a disfunção ventricular. Dessa forma, é cada vez mais aparente que a apoptose é um contribuinte importante para a evolução do remodelamento e da IC (SABBAH et al., 2000). A hipertrofia dos cardiomiócitos e aumento da massa cardíaca resultam em aumento de estresse na parede do coração e redução da contratilidade levando ao aumento das câmaras cardíacas devido ao alargamento do sarcômero (ARONOW et al., 2003). Porém, quando o remodelamento for insuficiente ou ultrapassar a capacidade do coração em hipertrofiar, ocorre um desbalanço na pós-carga criando um ciclo vicioso que leva a dilatação do coração, alterações da geometria, alterações de contratilidade e relaxamento e aumento do volume sistólico e diastólico final, essas alterações são progressivas e deletérias e estão associadas ao mau prognóstico da IC (WHITE et al., 1987; GAUDRON et al., 1993).

Pela lei de *La Place*, a tensão gerada na parede do ventrículo é diretamente proporcional à pressão sistólica e ao raio intraventricular e, inversamente proporcional à espessura da parede ventricular. A tensão sistólica é um dos principais determinantes da hipertrofia e dilatação ventricular (FIORELLI et al., 2008).

Ainda, o prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e atraso na taxa de retirada do cálcio pelo retículo sarcoplasmático após o relaxamento do miocárdio resultam em piora no relaxamento do ventrículo esquerdo (ARONOW et al., 1998). A complacência e o enchimento diastólico precoce do ventrículo esquerdo estão diminuídos e assim, uma parte significativa do enchimento ventricular é feita através da contração atrial (ARONOW et al., 1998). À medida que a função cardíaca piora, a IC avançada se instala e como o prognóstico está associado ao tamanho e à forma do VE, o remodelamento ventricular é indicativo de mau prognóstico. Além disso, existe uma dissincronia contrátil significativa no ventrículo remodelado e dilatado com características arritmogênicas e perda da função de bomba cardíaca (PONTES et al., 2004; KEMP et al., 2012).

Esses efeitos deletérios estão relacionados com alterações na pré-carga, pós-carga, força, aumento na tensão da parede cardíaca, depósito intersticial de colágeno e também através de efeitos tóxicos diretos. O aumento na tensão da parede cardíaca e no consumo de oxigênio miocárdico, juntamente com a redução na perfusão subendocárdica, contribuem para o encurtamento dos miócitos e fibrose, prejudicando a contratilidade ventricular pelas alterações na sua forma (MAGNER et al., 2004). Porém, a dilatação só ocorre nas formas que evoluem tardiamente (FIORELLI et al., 2008).

Além disso, existe uma dissincronia contrátil significativa no ventrículo remodelado e dilatado gerando perda na função de bombeamento do coração (KEMP et al., 2012).

1.1.3. Mudanças no Sistema Musculoesquelético e Respiratório

Alterações periféricas consideráveis ocorrem na musculatura esquelética de pacientes com IC (JACKSON et al., 2000). Mudanças estruturais na musculatura esquelética como: diminuição da massa muscular esquelética, principalmente de fibras musculares oxidativas (tipo I), aumento das fibras musculares glicolíticas (tipo II) estão presentes nesses pacientes (LARSEN et al., 2002), além do decréscimo da atividade enzimática oxidativa, redução do volume e/ou da função mitocondrial, diminuição da densidade capilar, expressão gênica de proteínas contráteis, apoptose das células musculares (VENTURA-CLAPIER et al., 2002) e aumento dos níveis séricos de citocinas como o TNF- α que induz diretamente a perda de proteína muscular esquelética e diminuição da contratilidade gerando perda de massa e disfunção muscular (DUSCHA et al., 2008); (STRASSBURG et al., 2005).

Ainda, a redução da capacidade metabólica da musculatura esquelética está fortemente correlacionada com a capacidade de exercício em pacientes com IC, ou seja, um dos principais fatores que limitam essa capacidade ao exercício é a alteração do metabolismo muscular onde a redução de fosfocreatina durante o exercício demonstra que a reserva energética esgota-se rapidamente após o início do exercício limitando a sua continuação. Além disso, a queda do pH intramuscular é maior em pacientes com IC confirmando que o metabolismo anaeróbio e a acidose intramuscular acontecem precocemente aumentando assim a intolerância ao exercício (OKITA et al., 1998). Essas alterações irão depender do grau e tempo da IC (VENTURA-CLAPIER et al., 2002).

Alterações musculares também estão presentes nos músculos ventilatórios que podem limitar a tolerância ao exercício físico de pacientes com IC. Uma das alterações presentes é a fraqueza muscular inspiratória que é definida como uma pressão inspiratória menor que 70%

do previsto para o sexo e a idade a qual pode levar a uma redução da capacidade funcional (DALL'AGO et al., 2006; RIBEIRO et al., 2009).

A fraqueza da musculatura inspiratória pode implicar na sensação de dispnéia que é um dos sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com IC e está associada com limitação funcional e progressão da doença e, nos casos mais graves, pode ocorrer a dispnéia até mesmo em repouso (MANCINI et al., 1991)

Mancini e col. (1995) encontraram hipóxia da musculatura ventilatória de pacientes com IC durante o exercício, sugestivo de uma baixa perfusão dessa musculatura podendo refletir em um aumento no trabalho do diafragma e desencadear a sensação de dispnéia.

Devido à diminuição do débito cardíaco, os músculos inspiratórios e periféricos passam competir pelo aporte sanguíneo na tentativa de manter uma perfusão adequada; o que leva à fadiga em virtude do baixo débito cardíaco (HARMS et al., 1998). Outro fator que pode explicar a dispnéia apresentada por esses pacientes é a presença de edema pulmonar cardiogênico que aumenta o trabalho imposto à musculatura ventilatória, contribuindo para a maior sensação de dispnéia (GIESBRECHT, et al., 1993).

Ainda, as alterações da função muscular inspiratória podem estar associadas à hiperatividade quimiorreflexa e metaborreflexa inspiratória que podem agravar a intolerância ao exercício (RIBEIRO et al., 2012).

1.1.4. Reflexo Pressórico do Exercício na IC

Durante o exercício físico, sinais metabólicos e mecânicos captados no músculo esquelético através das fibras aferentes III e IV, os chamados ergorreceptores, promovem *feedback* para os centros reguladores cardiovasculares (córtex motor, hipotálamo e regiões locomotoras do mesencéfalo) desencadeando o reflexo pressórico do exercício que possui como principal função aumentar a entrega de O₂ em áreas de maior demanda metabólica (músculo ativo) através do aumento da atividade simpática para promover um aumento do débito cardíaco (IELLAMO et al., 2001; WILLIAMSON et al., 2010).

Em pacientes com IC, secundariamente às alterações músculo-esqueléticas, tais reflexos como, por exemplo, o metaborreflexo, encontram-se hiperativados contribuindo para a intolerância ao exercício com manifestações de dispnéia e fadiga precoce (FELKER et al., 2003; HUNT et al., 2009).

O metaborreflexo participa diretamente dos ajustes cardiovasculares ao exercício. Este mecanismo é ativado quando existe um desequilíbrio entre o aporte de O₂ e o metabolismo muscular desencadeando uma resposta pressórica com aumento da atividade do sistema

nervoso simpático para restaurar a perfusão e o aporte de oxigênio para os músculos isquêmicos (O'LEARY et al., 1995).

Também, o mecanismo de metaborreflexo muscular inspiratório está hiperativado em pacientes com IC e, explica em parte, o processo de intolerância ao exercício (HARMS et al., 2000; DEMPSEY et al., 2006; FLORAS et al., 2009). A fadiga da musculatura ventilatória ocasiona um acúmulo de metabólitos ativando, dessa forma, as fibras aferentes frênicas do grupo III e IV, situação essa, que resulta em aumento excessivo da atividade simpática e se traduz em aumento da resistência vascular periférica e diminuição no aporte de oxigênio (O_2) para os músculos esqueléticos (HARMS, et al., 1998; DEMPSEY et al., 2002; DEMPSEY et al., 2006) como demonstrado na Figura 2.

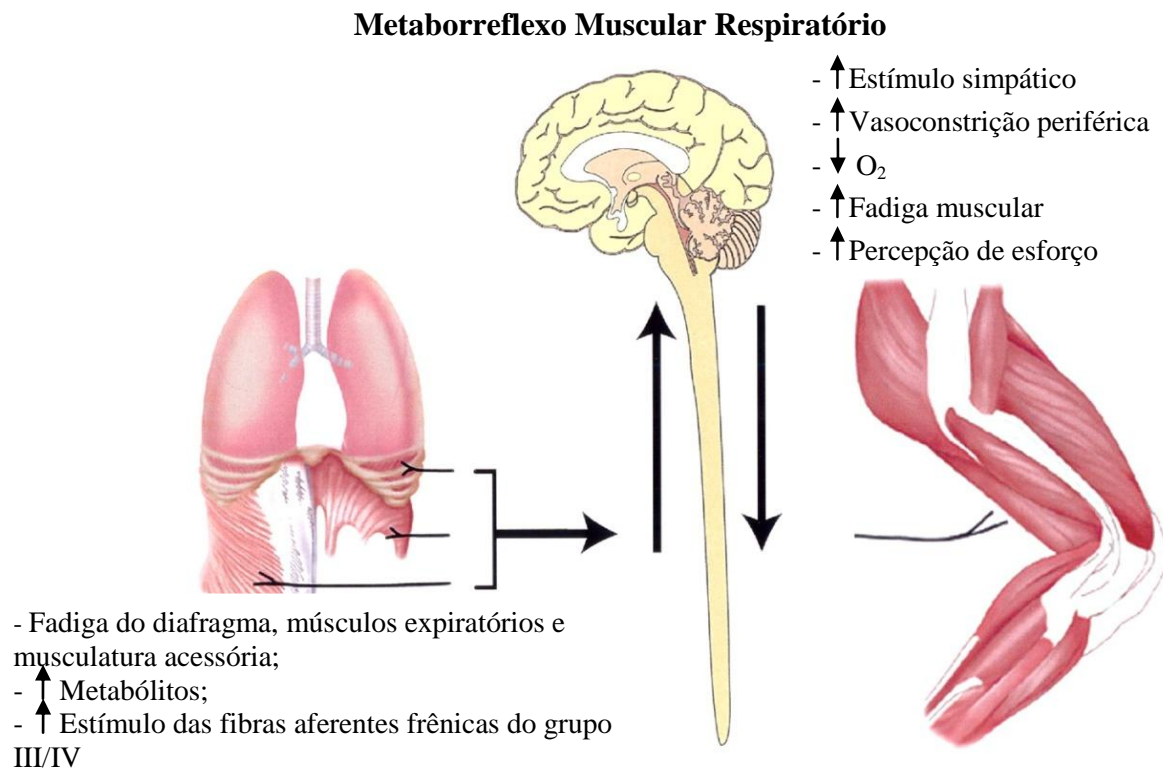


Figura 2. Efeitos do metaborreflexo muscular respiratório. Adaptado de DEMPSEY e col. (2002)

Além disso, a redução da oxigenação da musculatura inspiratória mediada pelo exercício físico agudo nos pacientes com IC poderia aumentar o trabalho ventilatório e exacerbar o metaborreflexo muscular inspiratório, que conforme citado anteriormente, limita

a tolerância ao exercício devido à redução da perfusão dos músculos locomotores (MANCINI, et al., 1991).

Dessa forma, o exercício físico é indicado para pacientes com IC tendo como classe de recomendação I e nível de evidência B (BOCCHI et al., 2009) e tem mostrado melhora significativa na função vascular, muscular e qualidade de vida nessa população que pode reverter interações desfavoráveis entre músculos, vasos e coração com a melhora na função endotelial, diminuição da resistência vascular periférica e mudanças no controle autonômico que contribuem para melhora da capacidade funcional (ZHI YOU FANG, et al., 2003).

1.1.5. Mudanças do Sistema Renal

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), juntamente com o sistema adrenérgico, é responsável pela preservação da volemia e manutenção da perfusão de órgãos centrais em estados de hipovolemia através do aumento da contratilidade miocárdica, retenção de sódio e água e vasoconstrição sistêmica (FIORELLI et al., 2008).

Podemos denominar como síndrome cardiorenal a associação da IC e Insuficiência Renal (IR) e que pode ser definida como uma disfunção aguda ou crônica cardíaca ou renal que causa secundariamente a disfunção aguda ou progressiva do outro órgão (RONCO et al., 2008).

O SRAA juntamente com o Sistema Nervoso Simpático, endotelina e o peptídeo natriurético contribuem na fase inicial da doença para o equilíbrio entre o coração e o rim porém, a ativação excessiva desses sistemas causam aumento da resistência vascular periférica, resultando em piora progressiva das funções cardíacas e renais (REA et al., 2008).

Os mecanismos de que determinam a piora da função renal durante a IC são múltiplos e complexos e estão relacionados à baixa perfusão renal ocasionada pela queda do débito cardíaco, redução do fluxo sanguíneo e pressão elevada nas veias renais causada pela elevação da pressão no átrio direito e regurgitação tricúspide (DRIES et al., 2000).

Quanto maior a gravidade da IC, maior é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e relaciona-se com diferentes graus de disfunção ventricular e consequente redução da perfusão renal. A hipoperfusão renal estimula a produção de renina pelas células justaglomerulares. A renina reage com o angiotensinogênio formando a angiotensina I (ANG-I) com discreta ação vasoconstritora e logo após é transformada em angiotensina II (ANG-II) por intermédio da enzima conversora de angiotensina (ECA). A ANG-II é responsável por promover uma série de alterações dentre elas: ativação simpática, ação direta sobre a

musculatura lisa de arteríolas, estimulação central com aumento na produção de vasopressina, ação nas células da camada glomerular da supra-renal promovendo aumento de liberação de aldosterona com conseqüente retenção de sódio. Ocorre ainda, alterações celulares tanto nos constituintes da parede miocárdica (cardiomiócitos) como nos elementos celulares que integram a parede dos vasos. Todos esses mecanismos contribuem para agravar a disfunção ventricular que originou o processo culminando em progressiva fibrose miocárdica e remodelamento das arteríolas de resistência, redução da sua luz e aumento da resistência periférica (YUSUF et al., 1998).

Ainda, é possível que por diversos mecanismos, o SRAA ativado contribua para uma aceleração do processo de aterosclerose, que pode desempenhar um importante papel nas condições de IC que apresentam cardiopatia isquêmica como doença subjacente (YUSUF et al., 1998).

1.1.6. Mudanças no Sistema Nervoso Autônomo

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é responsável por regular as funções viscerais através do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema Nervoso Parassimpático (SPS). Esses dois ramos autonômicos atuam de forma antagônica e equilibrada oscilando o predomínio de um componente sobre o outro em diferentes situações para preservar o funcionamento correto dos órgãos e sistemas do corpo (BRODAL et al., 2004; BOREJDA-XHYHERI et al., 2012).

Basicamente, o sistema simpático e parassimpático diferem morfológicamente quanto à origem das fibras pré-ganglionares, distribuição das fibras pós-ganglionares e nos seus neurotransmissores (BRODAL et al., 2004). Enquanto as fibras pré-ganglionares do sistema simpático tem origem tóraco-lombares, no sistema parassimpático, as fibras originam-se no tronco cerebral e segmento sacral. As fibras pós-ganglionares simpáticas praticamente se difundem por todo corpo, enquanto as fibras parassimpáticas estão restritas principalmente aos órgãos viscerais. Outra característica importante, que lhes confere a ação antagônica, é o neurotransmissor utilizado pelas fibras pós-ganglionares. Enquanto as fibras parassimpáticas pós-ganglionares são colinérgicas, liberando acetilcolina, as fibras simpáticas são adrenérgicas, liberando norepinefrina.

No sistema cardiovascular essas fibras autonômicas, compostas tanto por fibras eferentes e aferentes, formam densas ramificações, as quais, mais presentes no subepicárdio e no sistema de condução, influenciam as diferentes regiões cardíacas, controlando efetivamente a função cardíaca (KIMURA et al., 2012). Conforme a figura 3. As fibras eferentes pós-ganglionares simpáticas liberam norepinefrina nas células do sistema de

condução e do subepicárdio, promovendo efeitos cronotrópicos (aumento da frequência cardíaca), dromotrópicos (aumento da condutância atrioventricular), inotrópicos (aumento da força contrátil) e lusitropico (aumento da velocidade de relaxamento), com consequente elevação do débito cardíaco (BOOGERS et al., 2011; KIMURA et al., 2012).

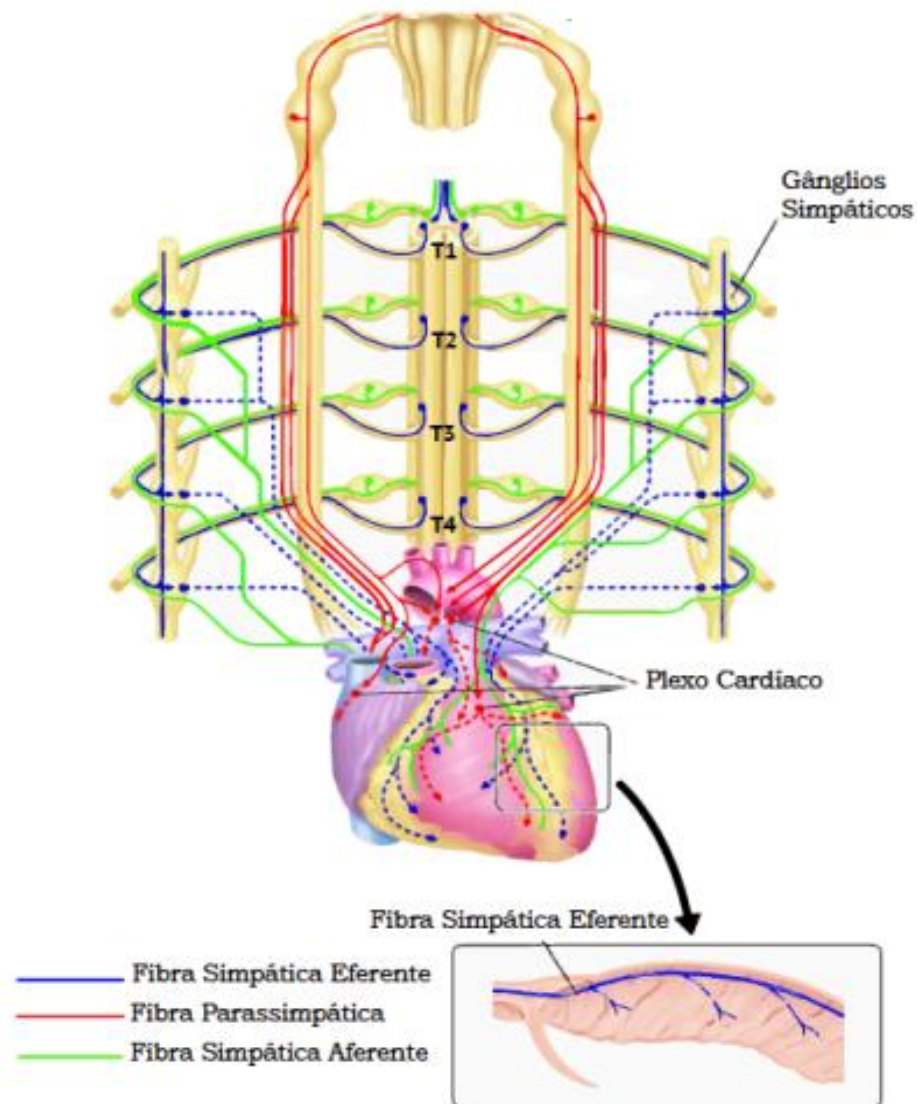


Figura 3. Organização de fibras nervosas autonômicas do sistema cardíaco. Adaptado por KIMURA e col. (2012).

No entanto, o desequilíbrio entre esses sistemas, pode ser a via final comum de uma série de distúrbios e doenças, além disso, a diminuição do estímulo parassimpático ou vagal é considerada um fator de risco para mortalidade nas doenças cardiovasculares (THAYER et al., 2010). O papel do SNA no sistema cardiovascular é regular a atividade cardíaca através de uma ação combinada entre o SNS e SNP, com influências endócrinas, e imunológicas. No

entanto, na IC, ocorre uma disfunção autonômica (LOPSHIRE et al., 2012) caracterizada pela anormalidade nos mecanismos reflexos, tais como o reflexo cardiopulmonar, barorreflexo e o quimiorreflexo (NARKIEWICZ et al., 1999).

Os barorreceptores são receptores de estiramento, localizados nas paredes das grandes artérias (arco aórtico e seio carotídeo), que respondem a mudanças nos níveis de pressão arterial tanto nos processos de elevação da pressão como nos processos de queda da pressão arterial (WANG et al., 2004; GADEMAN et al., 2007). Os receptores cardiopulmonares, localizados nos átrios, ventrículos e vasos pulmonares, projetam aferências para o bulbo via nervo vago e à medula espinhal via nervos simpáticos e são identificados em 3 conjuntos de receptores: 1) Aferentes cardíacos vagais não-mielinizados que estão espalhados nas câmaras cardíacas e são sensíveis à distensão mecânica por isso, provocam respostas semelhantes aos barorreceptores arteriais.; 2) Aferentes cardíacos vagais mielinizados que estão localizados na junção das grandes veias e átrios e fornecem informações ao sistema nervoso central sobre o grau de enchimento atrial e a frequência cardíaca. Em situações de aumento da volemia, eles provocam redução na atividade nervosa simpática renal e, conseqüentemente, diminuição na liberação de vasopressina pela neuro-hipófise além de aumento nos níveis de peptídeo natriurético atrial, o que induz elevações na diurese e natriurese, além de inibição da liberação de renina e aldosterona; e 3) aferentes espinhais que trafegam junto com o simpático, e estão distribuídos ao longo das artérias coronárias, câmaras cardíacas e grandes vasos torácicos que são ativados por estímulos mecânicos, como quedas na pressão de perfusão das coronárias, induzindo vasodilatação em situações isquêmicas, e por substâncias químicas que atuam diretamente no epicárdio, tais como, bradicinina, ácidos orgânicos e cloreto de potássio, exercendo um papel protetor importante na sinalização de sensações dolorosas, como por exemplo, nas de crises de angina (LEVY, 2004; MICHELINI, 2008).

Os quimiorreceptores centrais, localizados no bulbo, são sensíveis primariamente ao aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) e dos níveis de pH no líquido intersticial do tronco encefálico. Quando a PCO_2 aumenta, os quimiorreceptores centrais desencadeiam aumento na frequência respiratória para eliminar o excesso de dióxido de carbono do organismo (OKADA et al., 2002). Os quimiorreceptores periféricos, sensíveis primariamente à queda da PO_2 (hipóxia), estão localizados nos corpúsculos carotídeos e aórticos, com aferências para o centro respiratório no bulbo e no núcleo do trato solitário (PRABHAKAR et al., 2004). Na IC a sensibilidade dos quimiorreceptores está aumentada e algumas evidências sugerem que esse aumento se deve ao aumento nas concentrações de

Angiotensina II (que aumenta a atividade nervosa simpática) e também à diminuição nas concentrações de óxido nítrico (NO) (REID et al., 1992).

O aumento na atividade simpática se dá devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo para alterar a hemodinâmica cardíaca e periférica que na fase inicial é necessária, mas, ao longo do tempo se torna patológica (FLORAS, et al., 2009), levando a maior exposição dos miócitos cardíacos e altos níveis de catecolaminas causando efeitos deletérios na função cardíaca, com maior deterioração funcional associada com apoptose de miócitos e necrose do miocárdio (COMMUNAL et al., 1998).

Os receptores cardiopulmonares e os barorreceptores sino-aórticos que são responsáveis por uma ação inibitória tônica sobre a atividade simpática, encontram-se deprimidos na IC (MARIN-NETO et al., 1991). Em contrapartida ocorre diminuição da atividade parassimpática com diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sensibilidade barorreflexa sendo considerada um preditor de mortalidade por arritmia em pacientes com IC (LA ROVERE et al., 2003). Atualmente, tem-se utilizado para o tratamento da hiperativação simpática, a terapêutica farmacológica através do uso de beta-bloqueadores ou ainda terapias não-farmacológicas como o exercício físico (KISHI, et al., 2012).

Atualmente, a avaliação da VFC pode ser feita por vários métodos e é dividida basicamente em dois domínios: medida no domínio do tempo e medida no domínio da frequência. O método no domínio do tempo pode ser feito através do registro do eletrocardiograma e permite a detecção de cada instante do batimento cardíaco ou detecção de cada complexo QRS, sendo chamado intervalo “normal-to-normal” (NN). As variáveis no domínio do tempo podem ser calculadas incluindo a média do intervalo NN, a média da FC e a diferença entre o maior e menor intervalo NN. Outras medidas que podem ser usadas são as variações da FC momentânea através de estímulos como a frequência respiratória controlada, o *tilt*, a manobra de Valsalva e a infusão de fenilefrina. A medida da VFC no domínio da frequência é dividida em dois componentes principais: o componente de alta frequência (*high-frequency* HF) que é considerado o marcador do sistema nervoso parassimpático que varia entre 0,15 à 0,40Hz e o componente de baixa frequência (LF) marcador do sistema nervoso simpático que varia entre 0,04 à 0,15Hz. Ainda existem outros dois componentes: frequência muito baixa (VLF) entre 0,0033 à 0,04Hz. No entanto sua função permanece incerta e o componente LF/HF que se refere ao índice entre a interação da atividade simpática e vagal e é considerado um importante indicador do balanço simpatovagal (MALIK et al., 1996).

1.1.7. Disfunção Endotelial

O endotélio é uma camada de células que reveste a camada interna dos vasos sanguíneos agindo como barreira estrutural e funcional entre o sangue e a parede dos vasos. Possui como função evitar a adesão plaquetária e dos monócitos, controlar a permeabilidade capilar e regular o tônus vascular pelo equilíbrio entre a produção de agentes vasodilatadores e vasoconstritores (FURCHGOT et al., 1980).

Esta função reguladora do endotélio pode ser modulada por substâncias endógenas (como serotonina e bradicinina), agentes farmacológicos (acetilcolina e substância P, também, são substâncias neurotransmissoras) e força mecânica, como o stress de cisalhamento mediado pelo fluxo (DAVIES et al., 1995). Dentre os fatores vasoativos liberados pelo endotélio, destacam-se como fatores vasodilatadores: o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Dentre os fatores vasoconstritores: o tromboxano (TXA₂) e a endotelina-1 (ET-1) (SANDOO et al., 2010).

Na IC, a disfunção endotelial é caracterizada pelo aumento da liberação de endotelina (ET-1), aumento do estresse oxidativo e diminuição da liberação de NO pelo endotélio (LANDMESSER et al., 2002). Essas alterações contribuem de forma significativa para a diminuição da resposta vasodilatadora e uma deficiência em reduzir a resistência vascular de extremidades durante o exercício (LEJEMTEL et al., 1986), essa incapacidade da vasodilatação dependente do endotélio pode ser um dos fatores que contribuem para a intolerância ao exercício devido ao seu efeito limitador sobre o fluxo sanguíneo nutritivo do músculo esquelético durante o exercício (NAKAMURA et al., 1994). A deficiência na capacidade vasodilatadora também tem sido atribuída pela hiperatividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina, níveis elevados de endotelina ou uma combinação desses fatores (SHARMA et al., 2000).

A liberação de NO desempenha um papel fundamental na manutenção da vasodilatação basal e se opõe aos estímulos vasoconstritores. O NO também regula mudanças no fluxo sanguíneo em resposta a estímulos dependentes do endotélio tais como: aumento do estresse de cisalhamento ou *shear stress*, acetilcolina e bradicinina sendo essencial para a função endotelial em pacientes com IC (SHARMA et al., 2002).

A disfunção endotelial também está associada com aumento do risco de mortalidade em pacientes com IC de origem isquêmica na classe funcional IV, envolvendo artérias, condutância dos vasos, coronárias, artérias pulmonares, leitos microvasculares e, ainda,

pequenas evidências sugerem disfunção endotelial no leito venoso (SHECHTER et al.,2009; SHANTSILA et al., 2012).

A capacidade dos vasos sanguíneos em responderem à estímulos químicos e físicos conferem a habilidade de autorregulação do tônus e do ajuste do fluxo sanguíneo e distribuição nos locais envolvidos que respondem ao aumento do fluxo sanguíneo ou mais precisamente o estresse de cisalhamento através da dilatação, sendo este fenômeno conhecido por Dilatação Mediada pelo Fluxo (FMD) onde o principal mediador é a liberação de NO. Na avaliação da função endotelial o uso dessa técnica é atrativa por permitir medidas repetidas através de um sistema de ultrassonografia da artéria braquial (CORRETI et al., 2002).

Com o objetivo de melhorar a função endotelial, tratamentos farmacológicos são propostos com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas além do exercício físico (SHANTSILA et al., 2012) podendo ser aeróbico, resistido ou a combinação das duas modalidades (VUCKOVIC et al., 2013).

1.1.8. Perfil Inflamatório e Estresse Oxidativo

Os biomarcadores inflamatórios possuem papel particularmente importante e ativo no processo evolutivo da IC. As citocinas produzidas nesse processo apresentam um papel crucial na piora da função ventricular. A ativação das citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) (TORRE-AMIONE et al.,2005) acontece de forma precoce na instalação da IC e juntamente com a ativação neuro-humoral podem servir como preditores de desfechos na IC (ANKER et al., 2004).

As citocinas pró-inflamatórias são produzidas pela secreção das células mononucleares como os monócitos e os macrófagos e ocorre apenas no miocárdio lesado com o extravasamento das citocinas para o sistema circulatório e não no miocárdio saudável (SETA et al.,1996). Dentre as citocinas presentes na fisiopatologia da IC, estão as interleucinas 1, 6 e 18 que são consideradas citocinas pró-inflamatórias (ANKER et al., 2004).

A IL-1 está envolvida no processo de apoptose do cardiomiócito, hipertrofia celular e arritmogênese, além das propriedades específicas na indução da febre, sono, anorexia e hipotensão (LONG et al., 2001). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória liberada em resposta ao estímulo do TNF- α . O aumento dos níveis plasmáticos da IL-6 está elevado em pacientes com IC e envolvido no processo de hipertrofia do cardiomiócito, disfunção do VE e caquexia muscular. Os níveis elevados de IL-6 também estão associados com mau prognóstico em pacientes com IC (RAUCHHAUS et al., 2000).

O TNF- α exerce suas funções através de dois receptores distintos: TNF-R1 e TNF-R2. O TNF-R1 está expresso em grande quantidade na superfície celular e intermedia os efeitos citotóxicos e deletérios nos cardiomiócitos (BEUTLER et al., 1994), já o TNF-R2 desempenha um papel de proteção do cardiomiócito (HELLER et al., 1992).

Além disso, o aumento sérico dos níveis de TNF α , está associado com aumento no desequilíbrio autonômico dos pacientes (NIKOLIC et al., 2013). Em uma coorte que acompanhou 59 pacientes com IC com fração de ejeção diminuída, se observou que os pacientes apresentaram valores significativamente maiores de citocinas pró-inflamatórias, e uma diminuição também significativa de substâncias anti-inflamatórias como a IL-10 quando comparados com sujeitos saudáveis (FINK et al., 2012).

A inflamação crônica juntamente com o aumento do estresse oxidativo, com elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias, degradação da matriz proteolítica e sistema autoimune está presente na fisiopatologia da IC aumentando assim a lesão, fibrose e disfunção cardíaca (HEYMANS et al., 2009).

Juntamente com a presença de citocinas inflamatórias, estão presentes os peptídeos natriuréticos do tipo A e B que são secretados pelos átrios e ventrículos no momento de sobrecarga pressórica ou volumétrica. Esses peptídeos são responsáveis por promover vasodilatação periférica e natriurese como uma forma de contrabalancear os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona e adrenérgico (FIORELLI et al., 2008).

Além das alterações cardíacas, amplamente conhecidas, as citocinas induzem ainda à caquexia, disfunção endotelial, inibição da eritropoese, alteração da permeabilidade intestinal, redução da atividade de enzimas removedoras de radicais livres, diminuição do fluxo sanguíneo para musculatura esquelética, alteração funcional de proteínas musculares contráteis, apoptose de células musculares esqueléticas, proteólise e atrofia muscular (VON HAEHLING et al., 2009).

Essa indução da resposta inflamatória também pode aumentar a suscetibilidade de infecções pela baixa regulação do sistema imune celular e ativação de vias anti-inflamatórias tendo como resultado, pacientes mais propensos à sepse (HASPER et al., 1998).

Em relação ao papel do Estresse Oxidativo (EO), tem se explorado como sendo um possível mecanismo de progressão da doença pelo excesso de geração de radicais livres (RAJAGOPALAN et al., 1996). Espécies reativas de oxigênio são moléculas que contêm oxigênio em um estado altamente reativo, e são encontradas em todos os sistemas biológicos podendo atuar como moléculas sinalizadoras para regular a função biológica (ADLER et al., 1999; KOHEN et al., 2002).

Pacientes com IC estão sujeitos ao aumento do EO, e estudos demonstram que o mesmo ao nível central, desenvolve um papel importante na descarga simpática no estado de insuficiência cardíaca. Outro dado importante sobre as espécies reativas de oxigênio, é que elas induzem a expressão de citocinas inflamatórias no músculo esquelético de pacientes com IC, e essas podem promover a produção de mais espécies reativas de oxigênio, levando, portanto, a um ciclo vicioso que causa o enfraquecimento da função muscular, apoptose das fibras musculares e consequente perda de massa muscular (HARRINGTON et al., 1997; TSUTSUI et al., 2001). No entanto, ainda não existem evidências suficientes sobre a função do EO na fisiopatologia da IC (SUSANNA et al., 2001).

1.2. Exercício Físico na IC

A intolerância ao esforço e dispnéia durante as atividades do cotidiano são os sintomas mais frequentes e debilitantes nos pacientes com IC de grau leve a moderado. Tradicionalmente, sempre houve uma recomendação para que os pacientes com IC se mantivessem tanto quanto possível em repouso, evitando a realização de qualquer tipo de atividade física que fosse capaz de desencadear sintomas. Assim, sempre se evitou submeter estes pacientes a um teste de esforço ou recomendar atividade física ou reabilitação (Piña, 1996).

Atualmente, existem fortes evidências de que a redução do nível de atividade física (secundária à progressão dos sintomas da IC) leva ao descondicionamento físico, que contribui para aumentar ainda mais os sintomas e a intolerância ao exercício. A limitação de atividade física reduz progressivamente a capacidade funcional (NORTH et al., 1990).

Van tol e col. (2006) analisaram por meio de uma meta-análise com 35 ensaios clínicos randomizados, o efeito do exercício físico sobre a performance cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com IC comparados com grupo controle que não praticavam qualquer tipo de exercício e demonstraram que houve melhora significativa na pressão e volume diastólico em repouso, e durante o exercício houve melhora significativa na pressão sistólica, frequência cardíaca, débito cardíaco, limiar anaeróbico e desempenho no teste de caminhada de 6 minutos.

Em outra meta-análise, Davies e col. (2010) demonstraram que, dos 19 estudos incluídos com um total de 3.647 pacientes, o exercício físico quando comparado com o cuidado padrão, reduziu o índice de hospitalizações e melhorou o índice de qualidade de vida desses pacientes.

Smart e col. (2011), por meio de uma revisão sistemática, estudaram o efeito da atividade física sobre os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com IC e concluíram que cinco semanas ou mais de exercício são capazes de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias como o TNF α e IL-6.

O exercício físico regular, em baixa intensidade, melhora o controle autonômico cardiovascular, através da diminuição da bradicardia de repouso e diminuição da atividade do tônus simpático. Essas alterações promovem uma diminuição da Pressão Arterial (PA) e do DC, além de aumentar a sensibilidade barorreflexa durante as oscilações de pressão (DELEY et al., 2009).

No estudo realizado por Wang e col. (2010), se demonstrou que o treinamento físico realizado entre oito e dez semanas é capaz de melhorar os reflexos cardiovasculares anormais no quadro da IC, fortalecendo o potencial terapêutico do exercício como preditor de sobrevida para os pacientes. Exercícios de intensidade intensa à moderada promovem a preservação da função autonômica. Junto com a restauração da função cardíaca, também favorecem um aumento das atividades diárias resultando em uma melhora da qualidade de vida (GARET, et al., 2005).

No estudo de Selig e col. (2004) que utilizou o exercício resistido de intensidade moderada durante três meses com três sessões por semana, se verificou uma melhora na força muscular esquelética, endurance, capacidade aeróbica associada com aumento no pico de lactato, aumento do fluxo sanguíneo do braço, diminuição componente de baixa frequência demonstrando assim uma melhora do balanço simpátovagal.

Após um período de treinamento físico regular, ocorre melhora na relação ventilação/perfusão pulmonar, na atenuação da hiperativação de receptores musculares quimiossensíveis e melhora da função respiratória por fortalecimento da musculatura respiratória. Nesses pacientes, o treinamento ajuda a reverter a disfunção endotelial, aumenta o consumo de oxigênio de pico e a potência aeróbica máxima, melhora a capacidade oxidativa do músculo esquelético e reduz a exacerbação neuro-humoral. Devido a esses efeitos, o exercício físico regular foi incorporado às medidas não farmacológicas para o tratamento da insuficiência cardíaca, resultando em redução da resposta ventilatória durante o esforço, melhora da qualidade de vida e do prognóstico (HAMBRECHT, et al., 1995; PIEPOLI, et al., 1996).

Os pacientes que aderem a programas de reabilitação cardíaca apresentam inúmeras mudanças hemodinâmicas, metabólicas, miocárdicas, vasculares, alimentares e psicológicas que estão associadas ao melhor controle dos fatores de risco e à melhora da qualidade de vida.

Nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e de IC, a reabilitação cardíaca reduz as mortalidades cardiovascular e total. Somado a esses benefícios, os programas de reabilitação cardíaca, quando adequadamente conduzidos, são seguros e muito custo/efetivos, devendo ser oferecidos a todos os pacientes (MORAES, et al., 2005).

Dessa forma, programas de exercícios físicos ativos em associação com o tratamento farmacológico otimizado têm sido recomendados para melhorar a condição clínica e a capacidade funcional de pacientes estáveis em classe funcional (NYHA) II - III (JESSUP, et al., 2006), tendo como classe I de recomendação e nível A de evidência (BOCCHI, et al., 2009).

Um ponto importante do exercício é no que se refere à intensidade que pode ser medida através da mensuração do lactato, pois quando realizamos uma atividade física e aumentamos a intensidade do exercício, os níveis sanguíneos de lactato começam a se elevar. Em qualquer momento durante o exercício, alguns músculos estão produzindo lactato e liberando-o no sangue, enquanto alguns tecidos (fígado, músculos esqueléticos, coração), o estão removendo. No entanto o desequilíbrio entre produção e remoção do lactato acentua o acúmulo de lactato induzindo à fadiga (POWERS e HOWLEY, 2000).

A mensuração do lactato sanguíneo durante o exercício pode ser importante por ser um marcador de stress metabólico e sua gravidade estar associada com aumento da mortalidade como, por exemplo, em pacientes críticos e seu valor clínico tem sido amplamente demonstrado em ambiente de terapia intensiva (JANSEN, et al., 2009). Os pacientes com insuficiência cardíaca avançada que apresentam diminuição do débito cardíaco geram piora na produção e conseqüentemente diminuição da perfusão tecidual (NOHRIA, et al., 2002), fazendo então com que as células musculares utilizem a glicólise e produzam lactato a partir do piruvato, e portanto o acúmulo de lactato pode ser utilizada como um indicador de comprometimento hemodinâmico (FULOP, et al., 1973; GERTZ, et al., 1981).

1.3. Estimulação Elétrica

É possível estimular um músculo pela passagem de uma corrente elétrica através dele ou de seu nervo periférico, a esta geração de potencial de ação nas células excitáveis através de estímulos elétricos definimos como estimulação elétrica (ENOKA, et al., 1988).

Registros históricos do uso da eletricidade como recurso terapêutico na reabilitação são antigos. O seu conhecimento em aplicação nos tecidos datam de 2.750 a.c devido a

estudos sobre as propriedades elétricas do peixe-elétrico, que eram responsáveis por descarregar choques paralisantes (BOBATH, et al., 1978).

A estimulação elétrica (EE) tem sido praticada desde o século XVIII. Na fisioterapia, mais especificamente, tem sido usada para o tratamento de pacientes paralisados, envolvendo imobilização ou desuso e em pacientes que tivessem alguma contraindicação para a prática de exercícios voluntários (JETTE, et al., 2005).

Foi no final dos anos de 1970, devido à popularização da TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) utilizada para o controle da dor, que o interesse na eletroterapia aumentou em decorrência das pesquisas médicas em atletas da União Soviética que afirmavam que a ativação elétrica do músculo era mais efetiva que o exercício para o fortalecimento (DELITTO, 2001).

Atualmente, tem sido utilizada na prática clínica com diversos objetivos, dentre eles o de fortalecimento muscular, reeducação muscular, alívio da dor e reparo de feridas (ROBERTSON, 2009). Recentemente, foi demonstrado o efeito benéfico no processo de cicatrização com o uso da EE sobre a viabilidade e migração de fibroblastos, secreção do fator de crescimento, atividade contrátil e expressão de α -SMA (ROUABHIA, et al., 2013). Ainda, quando utilizada a nível sensorial na fase inicial de cicatrização de feridas (fase inflamatória e proliferativa) induz efeitos benéficos sobre a cicatrização através da liberação de fatores angiogênicos e diminuição da fase inflamatória. Quando a EE é aplicada na intensidade motora durante a fase final da cicatrização (fase de proliferação tardia e fase de remodelamento) produz resultados positivos sobre a densidade do colágeno devendo assim ser aplicada nas diferentes fases do processo de cicatrização (ASADI, et al., 2013).

Quando aplicada no sistema nervoso periférico intacto, é capaz de produzir potenciais de ação em nervos e músculos independentemente dos gerados normalmente pelo próprio sistema nervoso. Essa similaridade com padrões voluntários de contração indicam que os efeitos da EE no músculo também são similares aos produzidos pelo sistema nervoso (SOETANTO et al., 2001; ROBERTSON, 2009).

Mesmo sendo um método prático e de fácil aplicabilidade, sua utilização deve ser evitada sobre o tecido neoplásico, sobre áreas não íntegras da pele ou com sinais de infecção, pele desvitalizada ou pacientes incapazes de fornecer um *feedback* para o terapeuta sobre a aplicação da terapia.

Durante um protocolo de EE, algumas características importantes devem ser observadas como: os tipos de correntes e pulsos elétricos, os tipos de eletrodos e seu método

de acoplamento na superfície da pele, a intensidade da corrente elétrica, o período ligado e desligado, frequência e amplitude da onda (KITCHEN, 2003; MAFFIULETTI et al., 2010).

1.3.1. Características das Correntes Elétricas

As correntes para uso da EE se dividem em três tipos: corrente direta ou contínua, alternada e pulsada. A corrente direta ou contínua, é o tipo de corrente que flui somente em uma direção e que o fluxo da corrente é sustentado por pelo menos 1 segundo. É utilizada para a prática de iontoforese (estímulo de penetração de íons benéficos através da barreira da pele). A corrente alternada compreende uma série contínua de pulsos alternados. Sua principal utilidade é a de causar contração de músculo inervado e controle da dor. A característica básica desse tipo de corrente é que os pulsos estão ligados e contínuos, ou seja, não há intervalo entre os pulsos que podem estar na forma senoidal, triangular ou retangular (ROBERTSON, 2009). Já a corrente pulsada, apresenta um fluxo tanto unidirecional quanto bidirecional de partículas carregadas e que são interrompidas por um tempo específico ou intervalo entre os pulsos podendo estar na forma retangular, triangular, farádica, senoidal ou outros (DELITTO, 2001). Além do formato dos pulsos, os tipos de correntes ainda se classificam em monofásica e bifásica. Na corrente monofásica, existe apenas uma fase para cada pulso sendo desta forma o fluxo de corrente unidirecional com a polaridade de um eletrodo sempre positiva e a de outro sempre negativa. Na corrente bifásica, existem duas fases opostas contidas em um único pulso que pode ser dividida em simétrica ou assimétrica (BRASILEIRO, 2001).

As características das correntes elétricas terapêuticas estão demonstradas abaixo na figura 4.

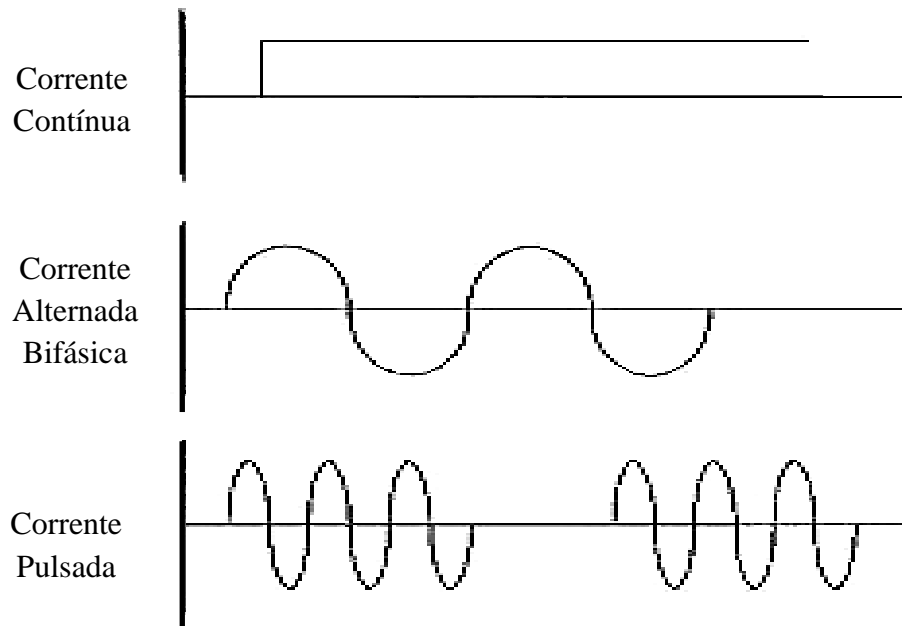


Figura 4. Características das correntes elétricas. Adaptado por DELITTO e col (2001).

1.3.2. Métodos de Acoplamento e Parâmetros

A corrente elétrica, para ser transferida da superfície até o nervo ou músculo, necessita que sejam acoplados à pele eletrodos de superfície (PETROFSKY et al., 2004). Existem basicamente dois tipos de eletrodos:

- Eletrodos à base de polímeros: consistem em uma borracha siliconada impregnada com carbono. Esse tipo de eletrodo pode ser reutilizável, cortado do tamanho apropriado e ser moldado na superfície da pele desde que a área não seja muito irregular e normalmente necessitam de um gel condutor elétrico. Atualmente, existem eletrodos mais maleáveis e que já possuem uma camada de material condutor, são autoadesivos o que permitem fazer um contato mais efetivo com a pele (KITCHEN, 2003). No entanto, ao longo do tempo, os eletrodos autoadesivos perdem a sua adesividade comprometendo a uniformidade da condução. Ainda, esse tipo de eletrodo exige uso individual o que torna o custo de sua utilização bastante elevado (NELSON, 2003).

- Eletrodos de estanho ou alumínio: são acoplados à pele com soro fisiológico retido por uma cobertura de algodão ou esponja. Esses eletrodos podem ser cortados no tamanho necessário e são reutilizáveis. Contudo, são menos maleáveis (KITCHEN, 2003). O tamanho dos eletrodos também é muito importante para a aplicação da técnica, pois a área de contato dos eletrodos depende, em parte, da área de tecido a ser estimulada. Dessa forma, um

eletrodo com tamanho inadequado pode promover estimulação de músculos indesejados ou deixar de estimular músculos alvos do tratamento (DELITTO, 2001).

Dentre os parâmetros a serem cuidados em um protocolo com EE estão:

- **Frequência:** se caracteriza pelo número de ocorrências ou pulsos por segundo, sua especificação se dá em Hertz (Hz) (ROBERTSON, 2009) e podem ser classificadas em: Baixa frequência (1 a 1000 Hz) como exemplos a estimulação elétrica nervosa transcutânea e a estimulação elétrica funcional (CELICHOWSKI, 2000). Média frequência (1000 e 100.000 Hz) como exemplos a estimulação elétrica nervosa neuromuscular e a corrente interferencial. Alta frequência (acima de 100.000 Hz) como exemplos, ondas curtas e micro-ondas (NUHR, et al., 2004).

- **Amplitude/Intensidade:** se refere ao tamanho do estímulo aplicado. Seus valores para tratamentos clínicos geralmente são expressos em miliampères (mA), (ROBERTSON, 2009). A intensidade contribui para o conforto do paciente, no caso de maior intensidade, ocorre menor tolerância; no entanto, a frequência do estímulo e a intensidade determinam a qualidade da contração muscular produzida (DOUCET et al., 2012).

- **Duração ou Largura de pulso:** medida em Microssegundos (μ s) ou milissegundos (ms) se define pelo tempo que um pulso elétrico precisa para produzir quantidade mínima de estímulo para gerar um potencial de ação (POPOVIC et al., 2001; ROBERTSON, 2009). Na comparação de diferentes larguras de pulso (50, 200, 500, e 1000 μ s) quando aplicadas à uma frequência de 20 Hz no músculo sóleo se observou que larguras de pulso maiores produziram contrações mais fortes e, adicionalmente, propriedades contráteis aumentadas (LAGERQUIST et al., 2010)

- **Ciclo de trabalho:** com o objetivo de preservar as capacidades contráteis do músculo, deve-se alternar os períodos de contração muscular com períodos de relaxamento estabelecendo assim uma relação entre tempo de contração (“T” ON) com o tempo de relaxamento (“T” OFF) (BISSCHOP, 2001). Exemplo: alguns tratamentos se situam na faixa de 10 a 15 segundos de estimulação com 60 a 120 segundos de repouso (VASSILAKOS et al., 2009).

- **Rampa:** usada para evitar mudanças abruptas entre a fase de contração e relaxamento (BISSCHOP, 2001) onde a carga do pulso é aumentada e diminuída de forma gradativa dentro de um determinado período de tempo que normalmente varia de 1 a 5 segundos. Sendo denominada rampa de subida quando ocorre o aumento progressivo da contração muscular e

rampa de descida para graduar o relaxamento muscular (NELSON, 2003). Sua duração pode ser determinada pelo aparelho ou manualmente pelo terapeuta (BISSCHOP, 2001).

- Forma de onda: pode ser classificada em dois grupos: Monofásica ou Bifásica. Onda Monofásica: indica que existe apenas uma fase para cada pulso. O formato das ondas pode se apresentar no formato de onda quadrado, triangular, de picos gêmeos ou sinusóide. Na onda monofásica, o fluxo da corrente é unidirecional indicando que existe sempre um eletrodo negativo e o outro positivo. Bifásica: ocorre quando duas fases opostas estão contidas em um único pulso. Seu formato pode ser quadrado, triangular ou sinusóide. Ainda, os pulsos bifásicos podem ser classificados como simétricos ou assimétricos (BAKER et al., 1988; POPOVIC et al., 2001; NELSON, 2003) A percepção de desconforto se modifica com alterações na forma de onda e existem preferências individuais (DELITTO et al., 1986).

1.4. Estimulação Elétrica Funcional na Insuficiência Cardíaca

A Estimulação Elétrica Funcional (EEF) tem sido proposta como terapia alternativa nas situações em que os pacientes apresentam alguma limitação para a realização do exercício físico convencional e vem sendo utilizada tanto em indivíduos saudáveis como em doenças (BANERJEE et al., 2005), tais como em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (VIVODTZEV et al., 2012), para melhora da marcha em adultos com hemiplegia (EMBRREY et al., 2010), para melhora da performance motora em pacientes com doença de Parkinson (POPA et al., 2012) e para a preservação de massa muscular em doentes críticos (GEROVASILI et al., 2009).

Em pacientes com IC que não podem realizar exercício físico voluntário, a EEF nos músculos esqueléticos de membros inferiores constitui uma alternativa de treinamento segura e eficaz podendo ser usada como adjuvante da terapia farmacológica ou como facilitador para o próprio exercício convencional, uma vez que pode reverter a miopatia esquelética, aumentar a força e resistência dos músculos com atenuação das respostas inflamatórias, neuro-humorais e melhora da função endotelial (KARAVIDAS, et al., 2010).

Karavidas e col. (2006) demonstraram que um programa de treinamento com EEF de 30 minutos por dia, 5 dias por semana, durante 6 semanas foi capaz de diminuir significativamente os níveis de citocinas circulantes como o TNF α , IL-6 e relação IL-10/TNF α . Ocorreu também uma diminuição nos valores de molécula de adesão ICAM-1 e VCAM-1 evidenciando um resultado benéfico a favor da EEF. Assim, sua utilização pode

umentar a capacidade de exercício nos pacientes por interromper o ciclo vicioso entre as respostas inflamatórias periféricas anormais, metabolismo do óxido nítrico, disfunção vascular e músculo-esquelética (KARAVIDAS, et al., 2006).

Dentre as principais vantagens de sua aplicação se destacam o fato de que a EEF pode ser utilizada no domicílio, não necessita de tanta motivação para ser usada e não exacerba os sintomas da falência cardíaca ou de outras comorbidades que são comuns durante a prática de exercício físico nesses pacientes (DELITTO et al., 1988; WIGERSTAD-LOSSING et al., 1988; PETTE et al., 1999). Outra importante influência é no que se refere à função endotelial. Pesquisas experimentais apontam que a síntese do NO é duplicada em músculos esqueléticos após a EEF em patas de coelhos e, quando empregada de forma crônica pode alterar a morfologia microvascular, aumentando o diâmetro e o número das micro-arteríolas pré-capilares, bem como a quantidade de proteínas da musculatura lisa vascular (EBINA et al., 2002). Ao estudar o efeito da EEF sobre a função endotelial e capacidade funcional comparado ao exercício convencional em bicicleta, se observou que a EEF promoveu uma melhora na função endotelial e no consumo máximo de oxigênio evidenciando que para pacientes com IC classe II e III (NYHA) que não conseguem realizar o exercício físico convencional, essa pode ser uma terapia alternativa que traz benefícios semelhantes ao exercício físico convencional (DEFTEREOS et al., 2010). Outra alteração induzida pela EEF é no que se refere à angiogênese, que ocorre tanto em músculos isquêmicos, como não isquêmicos. Esse processo é mediado pelo aumento da expressão do fator de crescimento endotelial, e este efeito ocorre independente da estimulação elétrica provocar ou não contração muscular em situações experimentais (HANG et al., 1995).

A EEF em pacientes com IC estável, melhora a capacidade funcional e ativação neuro-humoral, pois promove um aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e uma diminuição dos níveis de peptídeo natriurético tipo B (KARAVIDAS et al., 2008). No estudo de Araújo e col. (2012) no qual investigou os efeitos da EEF com os parâmetros: frequência de 20 Hz, duração de pulso de 200 μ s, tempo de contração/relaxamento de 20 segundos durante 60 minutos, 2 vezes por dia em pacientes hospitalizados para o tratamento da IC descompensada se verificou que, após o treinamento com EEF, os pacientes obtiveram um aumento significativo na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, diminuição na saturação venosa de oxigênio e lactato sanguíneo quando comparados ao grupo controle.

Tal resultado pode ser explicado em partes pelo fato de que, durante a atividade física, as unidades motoras são ativadas de modo hierárquico, já durante a atividade induzida pela

EEF ocorre uma ativação e recrutamento de todas as atividades motoras simultaneamente. Ou seja, a EEF pode promover um trabalho muscular mais intenso do que outro tipo de exercício, dependendo da frequência de estímulo. Frequências abaixo de 30 Hz estimulam preferencialmente as fibras musculares do tipo I, frequências entre 30 e 45 Hz estimulam as fibras do tipo IIa e frequências em torno de 50 Hz estimulam fibras do tipo IIb (DOBSAK, et al., 2006). Sbruzzi e col. (2011) estudaram os efeitos agudos da EEF com frequências de 15 e 50 Hz sobre a força muscular de indivíduos saudáveis e com IC (classe II e III) e concluíram que tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com IC a força gerada pela contração voluntária máxima é maior quando comparada com a EEF, no entanto, ao comparar as duas frequências de estímulo, a frequência de 50 Hz produziu um pico de torque muscular isométrico maior do que a frequência de 15 Hz.

A EEF induz mudanças na regulação e no controle neural do recrutamento das unidades motoras, aumentando o número de fibras intermediárias, estimulando a neoangiogênese e densidade dos capilares, o que contribui para o aumento da capacidade de exercício e fluxo nutritivo para o músculo estimulado (DOBSAK et al., 2006).

Em uma recente revisão sistemática sobre os efeitos da EEF nas mudanças das atividades enzimáticas, composição do tipo de fibra muscular e tamanho da fibra muscular dos membros inferiores de indivíduos saudáveis, com doenças crônicas e problemas ortopédicos após um programa de EEF que foi dividido em: baixa frequência (≤ 20 Hz) ou alta frequência (≥ 50 Hz) se evidenciou que a EEF é uma modalidade de treinamento capaz de alterar a atividade das enzimas oxidativas, tipo e tamanho da fibra muscular esquelética de indivíduos saudáveis e com doenças (SILLEN, et al., 2013). Nuhr e col. (2004) utilizaram EEF de baixa frequência, 4 horas por dia, 7 dias por semana durante 10 semanas em pacientes com IC e concluíram ao final do estudo que os níveis de citrato sintase aumentaram enquanto que os níveis de gliceraldeído fosfato desidrogenase diminuíram (ambos importantes marcadores enzimáticos do ciclo de Krebs e glicólise respectivamente), em relação às cadeias pesadas de miosina, houve um aumento significativo na concentração de MHC e diminuição de MHCII_d/x induzindo mudanças na transição do tipo de fibra muscular após o treinamento comparados com o grupo controle.

Além disso, seus efeitos benéficos estão fortemente associados com melhora significativa da qualidade de vida e sintomas de depressão em pacientes com IC (KARAVIDAS et al., 2008). Ainda, uma atual revisão sistemática com metanálise do nosso grupo, demonstrou que o tratamento com EEF na IC aumenta o pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico) e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos quando comparado

com o grupo controle (SBRUZZI et al., 2010). Dessa forma, agregar horas de EEF ao tratamento, está associado com melhora da aptidão cardiorrespiratória (SMART et al., 2013).

1.4.1. Efeitos da EEF no Sistema Nervoso Autônomo

A atividade exacerbada da sensibilidade barorreflexa (SBR) apresentada pelos pacientes com IC contribui para a intolerância ao exercício e excitação simpática anormal o que aumenta o risco de mortalidade dessa população (WANG et al., 2010).

O treinamento com EEF surge como alternativa, pois parece produzir os mesmos benefícios que o exercício físico convencional, aumentando a capacidade física e qualidade de vida dos pacientes. Existem evidências positivas de seus benefícios também na função endotelial, atividade imune e força muscular sendo uma forma segura por não afetar o débito cardíaco e, por esse motivo, adequado em todos os estágios da doença (BANERJEE, 2010).

Além dos efeitos sobre a capacidade funcional (SBRUZZI et al., 2010), função endotelial, resposta imune (KARAVIDAS et al., 2006) e força muscular (KARAVIDAS et al., 2010), ocorre também uma melhora do controle autonômico através da redução da variabilidade da PA sistólica, PA diastólica e PA média, além da diminuição do componente de baixa frequência (modulador simpático) associado à diminuição dos valores pressóricos sistólico, diastólico e médio (EIBEL et al., 2011).

Dobsak e col. (2012) randomizaram 61 pacientes em dois grupos (exercício com bicicleta por 40 minutos, 3 vezes na semana *versus* EEF de 60 minutos, 2 vezes por dia, 7 dias por semana com uma frequência de 10 Hz) para verificar o efeito da EEF sobre a rigidez arterial e função autonômica dos pacientes durante 12 semanas. Após o período de treinamento, os autores observaram que houve uma diminuição significativa nos índices de rigidez arterial. Houve, também, uma diminuição do componente de baixa frequência, em contrapartida, um aumento do componente de alta frequência mostrando uma tendência à estabilização do balanço autonômico em ambos os grupos.

Quanto ao efeito agudo da EEF, Kang e col. (2014) estudaram o efeito dessa intervenção sobre a variabilidade da frequência cardíaca de 10 indivíduos saudáveis nos seguintes parâmetros: 30 Hz de frequência, 300 μ s de largura de pulso, 10 segundos de contração, 10 segundos de relaxamento durante 15 minutos com os eletrodos colocados nos pontos motores dos músculos vasto medial e vasto lateral do quadríceps femoral de ambos os membros inferiores. Os autores observaram um discreto aumento na variabilidade da

frequência cardíaca, porém sem significância estatística demonstrando ser uma forma segura para a realização de exercícios.

No estudo de Labrunée e col. (2013) com o objetivo de investigar o efeito agudo da NMES sobre a hiperatividade simpática de pacientes com IC classe III da NYHA comparados com grupo controle com os parâmetros: 25 Hz, largura de pulso 200 μ s com 3 segundos de estimulação e 3 segundos de repouso durante 5 minutos. Ao final do estudo, os autores concluíram que a NMES diminuiu de forma significativa a atividade nervosa simpática sem alterar parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios.

Entretanto, são poucos os estudos que relatam os efeitos agudos da estimulação elétrica de baixa frequência sobre o sistema nervoso autônomo nessa população.

1.5. Treinamento Muscular Inspiratório

O uso do treinamento muscular inspiratório (TMI) foi estudado primeiramente por Leith e Bradley (1976) onde os pesquisadores analisaram o mecanismo respiratório em indivíduos jovens antes e após cinco semanas de treinamento dos músculos ventilatórios. Ao final do estudo, os autores concluíram que a força muscular ventilatória e endurance podem ser aumentados através de programas de treinamento muscular ventilatório específico.

Atualmente, o TMI tem sido utilizado para o tratamento de diversas doenças e situações tais como: pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (PETROVIC et al., 2012; CHARUSUSIN et al., 2013; TOUT et al., 2013), no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (MATHEUS et al., 2012), em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise (PELLIZZARO et al., 2013) e no desmame de ventilação mecânica (CADER et al., 2012).

Existem basicamente três modos que podem ser usados para o treinamento da musculatura inspiratória: a respiração através de equipamentos que impõe resistência inspiratória como Threshold®, a respiração orientada a fim de aumentar os volumes respiratórios e a eletroestimulação do nervo frênico (MANCINI et al., 1995).

O “Threshold Inspiratório” é um equipamento utilizado para o treinamento específico da musculatura respiratória e corresponde à um cilindro de plástico, que contém uma válvula de fluxo de ar e um regulador interno (êmbolo) que controla a carga a qual o paciente deve realizar o exercício de acordo com os valores obtidos na avaliação da pressão inspiratória máxima (P_{Imax}) (CHEN et al., 1998). O treinamento é realizado com as narinas ocluídas e a

inspiração é feita por meio de um bucal gerando assim uma pressão negativa favorecendo a contração máxima da musculatura inspiratória (MANCINI et al., 1995).

1.5.1. Treinamento Muscular Inspiratório na IC

Em pacientes com IC, o TMI vem sendo utilizado e tem provocado efeitos benéficos na melhora da capacidade funcional, força muscular periférica e respiratória, no alívio dos sintomas de dispnéia e diminuição da depressão (BOSNAK-GUCLU et al., 2011).

Avaliar rotineiramente a força muscular inspiratória de pacientes com IC visando identificar a presença de fraqueza muscular inspiratória (que está associada com hiperatividade metaborreflexa inspiratória) e incluir o treinamento da musculatura inspiratória também pode trazer benefícios para esses pacientes (RIBEIRO et al., 2012).

Bosnak-Glucu e col. (2011) randomizaram 30 pacientes com IC para realizarem TMI com 40% da P_{Imax} ou TMI placebo (com 15% da P_{Imax}) durante 6 semanas. Ao final do treinamento, os autores concluíram que o TMI com 40% da P_{Imax} promoveu uma melhora na capacidade funcional, força muscular respiratória e percepção de dispnéia nesses pacientes.

Ainda, Dal Lago e col. (2006), realizaram um ensaio clínico randomizado com 32 pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória. Foi observado que os pacientes que realizaram TMI com 30% da P_{Imax} tiveram um aumento na força muscular inspiratória, na capacidade funcional, na eficiência ventilatória e na qualidade de vida comparado ao TMI placebo.

Alguns autores defendem o uso do TMI com altas intensidades de treinamento como no estudo de Chiappa e col. (2008) no qual os autores testaram a hipótese de que o TMI pode atenuar a vasoconstrição periférica exacerbada nesses pacientes e para isso, treinaram 18 pacientes com 60% da P_{Imax} durante 4 semanas. Ao final do treinamento, os pacientes apresentaram uma hipertrofia do diafragma e melhora do fluxo sanguíneo em repouso e no exercício.

Marco e col. (2013) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego com 22 pacientes que foram distribuídos em dois grupos: TMI alta intensidade (com 100% da P_{Imax}) e grupo controle (com 10% da P_{Imax}). Em ambos os grupos as cargas eram aumentadas semanalmente de acordo com os valores obtidos na mensuração da P_{Imax}. Para o treinamento, os pacientes realizavam 5 séries de 10 repetições máximas, cada série seguida por 1 a 2 minutos de repouso, durante 2 vezes por dia em 7 dias da semana com um tempo total de 4 semanas. Ao final do estudo os autores observaram que o grupo alta intensidade

mostrou uma melhora significativa tanto na força muscular quanto no endurance de 57,2% vs 29,9% e 72,7% vs 18,2% respectivamente.

Nosso grupo demonstrou através de uma recente revisão sistemática com metanálise, que o TMI comparado com grupo controle (placebo ou outro tipo de treinamento) em pacientes com IC melhora a capacidade funcional e força muscular inspiratória devendo ser considerado como uma opção não farmacológica ao tratamento desses pacientes (PLENTZ et al., 2012).

Com a finalidade de determinar se o impacto da fraqueza muscular inspiratória pode afetar o desempenho do treinamento muscular inspiratório, capacidade funcional e capacidade inspiratória de pacientes com IC, Montemezzo e col. (2014) realizaram uma revisão sistemática com metanálise e, concluíram que os pacientes que apresentam fraqueza muscular inspiratória obtiveram maiores ganhos na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e no consumo de oxigênio de pico. Evidenciando assim, a importância de analisar a força muscular inspiratória desses pacientes e quando presente, o TMI é uma terapia não farmacológica que pode ser benéfica.

Existem evidências de que associar o TMI com uma modalidade de exercício aeróbico pode ocasionar uma melhora na resposta cardiorrespiratória do exercício, trazendo um impacto no prognóstico desses pacientes (WINKELMAN et al., 2009). No estudo de Adamopoulos e col. (2014) foram randomizados 43 pacientes com IC com fração de ejeção preservada desses, 21 pacientes realizaram TMI com 60% da pressão inspiratória máxima sustentada mais treinamento ergométrico enquanto que o grupo controle realizou apenas o treinamento ergométrico e TMI com 10% da pressão inspiratória máxima sustentada. Após 3 meses de treinamento, o grupo TMI+exercício apresentou melhora significativa na pressão inspiratória máxima sustentada, qualidade de vida, dispnéia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do ventrículo esquerdo, proteína C-reativa e porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).

Apesar de alguns estudos (CHIAPPA et al., 2008; MARCO et al., 2013) demonstrarem a eficácia do treino com carga elevada a maioria dos ensaios clínicos realizados utiliza treino de baixa intensidade (BOSNAK-GUCLU et al., 2011; MELLO et al., 2012) (FERREIRA et al., 2011).

1.5.2. Efeitos do TMI no Controle Autônomo

Mudanças no padrão respiratório modulam a atividade cardiovascular em situações fisiológicas e patológicas como na IC (BERNARDI et al., 2001). Dessa forma, o treinamento

de músculos ventilatórios além de aumentar a força, desempenho e capacidade de exercício, pode influenciar de maneira temporária ou permanente a modulação cardiovascular (MANCINI et al., 1995; DALL'AGO et al., 2006).

Ferreira e col. (2011) estudaram o efeito de um protocolo de 8 semanas de TMI sobre a pressão sanguínea e controle autonômico cardiovascular de 13 pacientes com hipertensão essencial. O protocolo de treinamento consistia em 30 minutos diários, durante 7 dias da semana, totalizando 8 semanas. Para o grupo de treinamento foi utilizada uma carga de 30% da P_{Imax} ajustada semanalmente enquanto que para o grupo controle o treinamento foi realizado sem carga. Ao final do protocolo, o grupo treinamento obteve um aumento significativo na força muscular inspiratória, redução na pressão arterial sistólica e diastólica. Ainda, os pacientes do grupo treinado apresentaram um aumento do componente de alta frequência (HF) ou seja na modulação parassimpática (75,5 vs 84,74 n.u); em contrapartida, ocorreu uma diminuição do componente de baixa frequência (LF), ou seja, modulação simpática (34,67 vs 20,38 n.u) demonstrando que o TMI produz efeitos benéficos na pressão arterial sistólica e diastólica e controle autonômico cardiovascular de pacientes hipertensos.

Em outro estudo, Melo e col. (2012) avaliaram o efeito do TMI sobre a modulação cardíaca autonômica, atividade nervosa simpática periférica de pacientes com IC. O treinamento desses pacientes consistiu em 30% da P_{Imax} com sessões de 30 minutos por dia, 7 dias por semana, totalizando 12 semanas. Ao final do estudo, os autores observaram um aumento significativo da força muscular respiratória e consumo de pico de oxigênio. Em relação ao controle cardiovascular, houve um aumento do componente HF (49,3 vs 58,4 n.u). Também, no componente LF houve uma diminuição (50,7 vs 41,6 n.u). Ainda, houve uma melhora da atividade nervosa simpática muscular e da qualidade de vida.

Em relação ao efeito agudo, Borile (2010) estudou o efeito do exercício da musculatura inspiratória na resposta cardiovascular de pacientes com IC associada à cardiomiopatia hipertensiva ou chagásica. Foi utilizado 30% da P_{Imax} durante 10 minutos. Os resultados demonstraram aumento significativo na PA, na FC e no duplo produto comparando o momento basal com o exercício. Em relação à modulação autonômica houve aumento da modulação vagal nos pacientes com cardiomiopatia hipertensiva durante o exercício.

Portanto, os resultados dos estudos têm evidenciado efeitos positivos do TMI sobre o sistema nervoso autônomo. No entanto, em pacientes com IC existem poucos estudos avaliando o efeito agudo do TMI sobre o sistema cardiovascular e autônomo.

2. JUSTIFICATIVA

A IC é uma síndrome clínica complexa que pode resultar de qualquer distúrbio cardíaco estrutural ou funcional que comprometa a capacidade do ventrículo esquerdo de encher ou ejetar sangue, e atualmente é um dos maiores problemas de Saúde Pública do Brasil e do Mundo. As principais manifestações da doença são a fadiga e a dispnéia que podem limitar ou até mesmo impedir a prática de atividades físicas e de exercício físico pelos pacientes.

Juntamente com a falha da função do coração como bomba para atender as demandas teciduais e metabólicas do organismo, uma série de alterações ocorrem, com o objetivo de restaurar a função cardíaca comprometida como: hiperativação simpática, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento de substâncias inflamatórias que na fase inicial da doença, são benéficas, porém em longo-prazo, essas alterações tornam-se prejudiciais sendo consideradas marcadores de mau prognóstico na IC.

Evidências sugerem que a prática do exercício físico juntamente com a terapia farmacológica otimizada consegue minimizar essas alterações. No entanto, devido ao agravamento da doença com piora nas manifestações de dispnéia e fadiga, alguns pacientes não conseguem realizar o exercício físico de forma voluntária. Dessa forma, outras intervenções têm sido propostas e, entre elas, aparecem a EEf e o TMI que, quando utilizados de forma isolada, demonstram efeitos benéficos com melhora na capacidade funcional, função pulmonar, força muscular respiratória e periférica, controle autonômico cardiovascular, função endotelial e na qualidade de vida desses pacientes.

Apesar da existência de evidências de que o tratamento crônico com EEf e o TMI promovem melhoras na capacidade funcional, força muscular e força muscular respiratória, função endotelial e controle autonômico; ainda não existem muitos estudos sobre os efeitos agudos dessas intervenções e dos mecanismos relacionados à melhora observada no efeito crônico. Portanto destacamos a importância da realização do presente trabalho que têm como objetivo verificar os efeitos agudos da EEf e do TMI no controle autonômico em pacientes com IC.

3. HIPÓTESES E OBJETIVOS

3.1. Hipóteses

HO:

A associação da Estimulação Elétrica Funcional e do Treinamento Muscular Inspiratório não altera agudamente o controle autonômico de pacientes com IC.

H1:

A associação da Estimulação Elétrica Funcional e do Treinamento Muscular Inspiratório altera agudamente o controle autonômico de pacientes com IC.

3.2. Objetivo Geral

Verificar o efeito agudo da Estimulação Elétrica Funcional e do Treinamento Muscular Inspiratório no controle autonômico de pacientes com Insuficiência Cardíaca.

3.3. Objetivos Específicos

- Verificar o efeito agudo da EEF, TMI e a associação dessas duas intervenções sobre a função endotelial.
- Verificar o efeito agudo da EEF, TMI e a associação dessas duas intervenções sobre a resposta inflamatória.
- Verificar o efeito agudo da EEF, TMI e a associação dessas duas intervenções sobre a resposta metabólica medida pela concentração de Lactato sanguíneo.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMOPOULOS, S., et al. Combined Aerobic/Inspiratory Muscle Training Vs. Aerobic Training in Patients with Chronic Heart Failure: The Vent-Heft Trial: A European Prospective Multicentre Randomized Trial. *Eur J Heart Fail*, v.16, n.5, p.574-82, May 2014

ADLER, V., et al. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. *Oncogene*, v.18, n.45, p.6104-11, Nov 1999.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Heart Disease and Stroke Statistics—2005 Update*. Dallas, TX: American Heart Association. 2005.

ANKER, S. D., VON HAEHLING, S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*, v.90, n.4, p.464-70, Apr 2004.

ARAÚJO, C. J., et al. Effects of neuromuscular electrostimulation in patients with heart failure admitted to ward. *J of Cardiothorac Surg*, v.7, n.124, p. 1-5, Nov 2012.

ARONOW, W. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. In: E. C. Livingstone (Ed.). *Effects of aging on the heart*. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed, p. 255-62, London, 1998

ARONOW, W. S. Epidemiology, pathophysiology, prognosis and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis*, v.5, n. 4, p.279-94, Jul-Aug 2003.

ASADI, M., et al. Role of sensory and motor intensity of electrical stimulation on fibroblastic growth factor-2 expression, inflammation, vascularization, and mechanical strength of full-thickness wounds. *JRRD*, v.50, n.4, p.489 - 498. 2013.

BAKER, L. L., BOWMAN, B. R., McNEAL, D. R. Effects of waveform on comfort during neuromuscular electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res*, v.233, p.75-85. Aug 1988.

BANERJEE, P. Electrical Muscle Stimulation for Chronic Heart Failure: An Alternative Tool for Exercise Training? *Curr Heart Failure Report*, v.7, n.2, p.52-8. Jun 2010.

BANERJEE, P. Prolonged electrical muscle stimulation exercise improves strength and aerobic capacity in healthy sedentary adults. *J Appl Physiol*, v.99, n.6, p.2307-11. Aug 2005.

BERNARDI, L., et al. Modulatory effects of respiration. *Autono Neurosci*, v.90, n.1-2, p.47-56. Jul 2001.

BEUTLER, B., VAN HUFFEL, C. U. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families. *Science*, v.264, n.5159, p.667-8. Apr 1994.

BISSCHOP, G., BISSCHOP, E., COMMANDRÉ, F. *Eletrofisioterapia*. n.1^a ed. São Paulo: Santos. 2001.

BOBATH, B. *Hemiplegia em adultos: avaliação e tratamento*. Manole, São Paulo.: 1978.

BOCCHI et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*, v.93, (1 supl.1), p.1-71. 2009.

BOOGERS, J. M., VELTMAN, E. C, BAX, J. J. Cardiac autonomic nervous system in heart failure: imaging technique and clinical implications. *Curr Cardiol Rev*, v.7, n.1, p.35-42. 2011.

BORILE, S. Resposta Cardiovascular do exercício agudo da musculatura inspiratória em pacientes com cardiomiopatia hipertensiva ou chagásica. (Dissertação de Mestrado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2010.

BOSNAK-GUCLU M., et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med*, v.105, n.11, p.1671-81. May 2011.

BRASILEIRO, J. S. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular no torque do músculo quadríceps após a reconstrução do ligamento cruzado anterior. Dissertação de Mestrado - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos. 2001.

BRODAL, P. The Central Nervous System: Structure and Function. . In: Oxford (Ed.). The peripheral autonomic nervous system: Structure and Function. p.371-96, New York, 2004.

CADER, S.A., et al. Extubation process in bed-ridden elderly intensive care patients receiving inspiratory muscle training: a randomized clinical trial. *Clin Interv Aging*. v.7, p.437-43. Oct 2012.

CELICHOWSKI, J. Mechanisms underlying the regulation of motor unit contraction in the skeletal muscle. *J Physiol Pharmacol*, v.51, n.1, p.17-33, Mar 2000.

CHARUSUSIN N, G., et al. Inspiratory muscle training protocol for patients with chronic obstructive pulmonary disease (IMTCO study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. v.3, n.8, p.1-8, Aug 2013.

CHEN, R. C., QUE, C. L, YAN, S. Introduction to a new inspiratory threshold loading device. *Eur Respir J*, v.12, n.1, p.208-11. Jul 1998.

CHIAPPA, G. R. et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. v. 51 n. 17, p.1663-71. Apr 2008.

COMMUNAL, C., et al. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*, v.98, n 13, p.1329-34. Sep 1998.

CORRETTI, M. C., et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, v.39, n.2, p.257-65. Jan 2002.

CURRY, C. W., et al. Mechanical Dyssynchrony in Dilated Cardiomyopathy With Intraventricular Conduction Delay as Depicted by 3D Tagged Magnetic Resonance Imaging. *circulation*, v.101, n.1, e2. Jan 2000.

DALL'AGO P, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, v. 47, n.4, p.757-63. Feb 2006.

DATASUS. 2013. Acesso em: 19 de maio de 2014. Disponível em: datasus.saude.gov.br

DAVIES, E. J., et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, v.12, n.7, p.706-15. Jul 2010.

DAVIES, P. F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*, v.75, n.3, p.519-60. Jul 1995.

DEFTEREOS, S., et al. Comparison of Muscle Functional Electrical Stimulation to Conventional Bicycle Exercise on Endothelium and Functional Status Indices in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*, v.106, n.11, p.1621–25. Dec 2010.

DELEY, G., PICARD, G., TAYLOR, J. A. Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*, v.53, n.5, p.826 - 32. May 2009.

DELITTO, A., ROSE, S. J. Comparative comfort of three waveforms used in electrically eliciting quadriceps femoris muscle contractions. *Phys Ther*, v.66, n.11, p.1704-07. Nov 1986.

DELITTO, A. et al. Electrical stimulation versus voluntary exercise in strengthening thigh musculature after anterior cruciate ligament surgery. *Phys Ther*, v.68, n.5, p.660-3. May 1988.

DELITTO, A., SNYDER-MACKLER, L. Estimulação Elétrica do Músculo: técnicas e aplicações. In: ROBINSON, A.J; SNYDER - MACKLER, L. *Eletrofisiologia Clínica*. n.2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2001.

DEMPSEY, J. A. et al. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol*, v.130, n.1, p.3-20. Mar 2002.

DEMPSEY, J. A. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. v.151, n.2-3, p.242-50. Apr 2006.

DOBSAK, P., et al. Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v.70, n.1, p.75 - 82. Jan 2006.

DOBSAK, P., et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation and aerobic exercise training on arterial stiffness and autonomic functions in patients with chronic heart failure. *Artif Organs*, v.36, n.10, p.920 - 930. Oct 2012.

DOUCET, B. M., LAM, A., GRIFFIN, L. Neuromuscular Electrical Stimulation for Skeletal Muscle Function. *Yale J Biol*, v.85, n.2, p.201-15. Jun 2012.

DRIES, D. L., et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, v.35, n.3, p.681-9. Mar 2000.

DUSCHA, B. D., et al. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev*, v.13, n.1, p.21-37. Feb 2008.

EIBEL, B. Treinamento com estimulação elétrica funcional sobre a capacidade funcional e a variabilidade da pressão arterial em uma idosa centenária: estudo de caso. *Rev Bras Fisioter*, v.15, n.4, p.338-341. Aug 2011.

EMBRREY, D. G., et al. Functional electrical stimulation to dorsiflexors and plantar flexors during gait to improve walking in adults with chronic hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, v.91 n.5, p.687-96. May 2010.

ENOKA, R. M. Muscle strength and its development. News perspectives. *Sports Med*, v.6, n.3, p.146-68. Sep 1988.

FERREIRA, J. B., et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* v.166, n.1, p.61-7. Jun 2011

FELKER, G. M., et al. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*, v.145, p.S18-S25. 2003

FINK, A. M., et al. Fatigue, Inflammation, and Projected Mortality in Heart Failure. *J Card Fail*, v.18, n.9 p.711-16. Sep 2012.

FIORELLI, A. I., et al. Heart failure and heart transplantation. *Rev Med (São Paulo)*, v.87, n.2, p.105-20. Apr 2008.

FLORAS, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*, v.54, n.5, p.375-385. Jul, 2009.

FULOP, M., et al. Lactic acidosis in pulmonary edema due to left ventricular failure. *Ann Intern Med*, v.79, p.180-6. Aug 1973.

FURCHGOTT, R. F., ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v.288, p.373-6. Nov 1980.

GADEMAN, M. G., et al. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail.* , v.13, n.4, p.294-303. May 2007.

GARET, M., et al. Relationship between Daily Physical Activity and ANS Activity in Patients with CHF. *Med Sci Sports Exerc*, v.37, n.8, p.1257-63. Aug 2005.

GAUDRON, P., et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation*, v.87, n.3, p.755-63. Mar 1993.

GEROVASILIS, V., et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care* v.13, n.5, p.R161, Oct 2009.

GERTZ, E. W., et al., Myocardial lactate metabolism: evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation*, v.63, n.6, p.1273-9. Jun 1981.

GIESBRECHT, G. G., et al. Cooling the pulmonary blood in dogs alters activity of pulmonary vagal afferents. *J Appl Physiol*, v.74, n.1, p.24-30, Jan 1993.

HAMBRECHT, R., et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* v.25, n.6, p.1239-49. May 1995.

HARMS, C. A., et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol*, v.85, n.2, p.609-18. Aug 1998.

HARMS, C. A. et al. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol*, v.89, n.1, p.131-138. Jul 2000.

HARRINGTON, D., et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, v.30, n.7, p.1758-64. Dec 1997.

HASPER, D., et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*, v.19, p.761 - 765. May 1998.

HELLER, R. A., et al. The p70 tumor necrosis factor receptor mediates cytotoxicity. *Cell*, v.70, n.1, p.47-56. Jul 1992.

HEYMANS, S., et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, v.11, n.2, p.119-129. Feb 2009.

HUNT, S. A., et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, v.53, n.15, p.e1-e90. Apr 2009

IELLAMO, F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci*, v.90, n.(1-2), p.66-75. Jul 2001

JACKSON, G., et al. ABC of heart failure. *BMJ*, v.320, n.7228, p.167-70. Jan 2000.

JANSEN, T. C., VAN BOMMEL, J., BAKKER. J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*, v.37, n.10, p.2827-39. Oct 2009.

JENKINS, R. Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Med*, v.5, n.3, p.156-70. Mar 1988.

JESSUP, M., et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006. *J Heart Lung Transplant* v.25, n.9, p.1003-23. Sep 2006.

JETTE, D. U., et al. Physical therapy interventions for patients with stroke in inpatient rehabilitation facilities. *Phys Ther*, v.85, n.3, p.238-48. Mar 2005.

KANG, J. H., HYONG, I. H. The Influence of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Heart Rate Variability in Healthy Subjects. *J Phys Ther Sci*, v.26, n. 5, p.633-35. May 2014.

KARAVIDAS, A., et al. Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: A randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* v.10, n.7, p.709-13. Jul 2008.

KARAVIDAS, A., et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v.13, n.4, p.592-7. Aug 2006.

KARAVIDAS, A., et al. Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*, v.15, n.6, p.563-79. Nov 2010.

KEMP, C. D., CONTE, J.V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*, v.21, n.5, p.365-71. Sep-Oct 2012.

KIMURA, K., IEDA, M., FUKUDA, K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res*, v.110, n.2, p.326-36. Jan 2012.

KISHI, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*, v.59, n.2, p.117-22. Mar 2012.

KITCHEN, S., BAZIN, S., CLAYTON, B. E. *Eletroterapia Prática Baseada em Evidências*. Ed.11ª São Paulo: Manole. 2003.

KOHEN, R., NYSKA, A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*, v.30, n.6, p.620-50. Nov-Dec 2002.

LA ROVERE M. T., PINNA, G. D. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, v.107, n.4, p.565-70. Feb 2003.

LABRUNÉE M, et al. Acute electromyostimulation Decreases Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (EMSICA Study). *PLoS ONE*, v.8, n.11. Nov 2013.

LAGERQUIST, O., COLLINS, D. F. Influence of stimulus pulse width on M-waves, H-reflexes, and torque during tetanic low-intensity neuromuscular stimulation. *Muscle Nerve*, v.42, n.6, p.886-93. Dec 2010.

LANDMESSER, U., et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*, v.106, n.24, p.3073-8. Dec 2002.

LARSEN, A. I., et al. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol*, v.83, n.1, p.25-32. Apr 2002.

LEITH, D., E. BRADLEY, M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol*, v.41, n.4, p.508-16. Oct 1976.

LEJEMTEL, T. H., et al. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one leg versus two leg exercise in patients with severe heart failure *Circulation*, v.74, n.2, p.769-781. Aug 1986.

LEVY, M. N. A circulação periférica e o seu controle. In: *Fisiologia*. Ed. Elsevier, Rio de Janeiro 2004.

LONG, C. S. The role of interleukin-1 in the failing heart. *Heart Fail Rev*, v.6, n.2, p.81-94. Mar 2001.

LOPSHIRE, J., ZIPES, D. P. Device Therapy to Modulate the Autonomic Nervous System to Treat Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*, v.14, n.5, p.593-600. Oct 2012.

FORGIARINI, L. A. Jr, et al. Evaluation of Respiratory Muscle strength and Pulmonary Function in Heart Failure Patients. *Arq Bras Cardiol*, v.89, n.1, p.36-41. Jul 2007.

MAFFIULETTI, N. A. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. . *Eur J Appl Physiol*, v.110, n.2, p.223-34. Sep 2010.

MAGNER, J. J., ROYSTON, D. Heart Failure. *British Journal of Anaesthesia*, v.93, n.1, p.74-85. 2004.

MALIK, M., et al. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, v.17, n.3, p.354-81. Mar 1996.

MANCINI, D. M., et al. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*, v.18, n.2, p.492-8. Aug 1991.

MANCINI, D. M., et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, v.91, n.2, p.320-9. Jan 1995.

MARCO, E., et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail*, v.15, n.8, Aug 2013.

MARIN-NETO, J. A., et al. Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol*, v.67, n.7, p.604-10. Mar 1991.

MATHEUS, G. B., et al. Inspiratory muscle training improves tidal volume and vital capacity after CABG surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, v.27, n.3. Jul-Sep 2012.

MELLO, P. R., et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, v.32, n.5, p.255-61. Sep-Oct 2012.

MICHELINI, L. C. Fisiologia. In: *Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais*. Ed. Guanabara-Koogan. p.571-93, Rio de Janeiro 2008.

MONTEMEZZO, D., et al. Influence of Inspiratory Muscle Weakness on Inspiratory Muscle Training Responses in Chronic Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med and Rehabil*, v.95, n.7, p.1398-1407. Jul 2014.

MORAES, R. S., et al. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. Arq Bras Cardiol, v.84, n.5, p.431-440. 2005.

NAKAMURA, M., et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. Am Heart J, v.128, n.6, p.1164-69. Dec 1994.

NARKIEWICZ, K., et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. Circulation, v.100, n.3, p.262-7. Jul 1999.

NELSON, M. R., HAYES, K. W., CURRIER, D. P. Eletroterapia Clínica. Ed. 3ª ed. São Paulo: Manole. 2003.

NIKOLIC, V., et al. An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure. J Cardiol, v.62, n.1, p.37-43. Jul 2013.

NOHRIA, A., LEWIS, E., STEVENSON, L. W. Medical management of advanced heart failure. JAMA, v.287, p.628-40. 2002.

NORTH, T. C., MCCULLAGH, P., TRAN, Z. V. Effect of exercise on depression. Exerc Sport Sci Rev, v.18, p.379-415. 1990.

NUHR, M. J., et al. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. Eur Heart J v.25, n.2, p.136-143. Jan 2004.

OKADA, Y., et al. Anatomical arrangement of hypercapnia-activated cells in the superficial ventral medulla of rats. *J Appl Physiol.*, v.93, p.427-39. Aug 2002.

OKITA, et al. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v.98, p.1886-1891. Jul 1998.

O'LEARY, D. S., SHERIFF, D. D. Is the muscle metaboreflex important in control of blood flow to ischemic active skeletal muscle in dogs? *Am J Physiol*, v.268, p.H980-6. Mar 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. NCD mortality and morbidity 2013. Acesso em: 23 de Junho de 2014. Disponível em: www.who.int

PELLIZZARO CO, THOMÉ, F. S., VERONESE FV. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. *Ren Fail*, v.35, n.2, p.189-97. Nov 2013.

PETROFSKY, J. S. Electrical Stimulation: neurophysiological basis and application. *Basic Appl Myol*, v.14, p.205-13. 2004.

PETROVIC, M, et al. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, v.7, p.797-805. Nov 2012.

PETTE, D., VRBOVA, G. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Muscle Nerve*, v.22, n.6, p.666 - 77. Jun 1999.

PIEPOLI, M., et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*, v.93, p.940-52. Mar 1996.

PIÑA, I. L., FITZPATRICK, J. T. Exercise and heart failure - a review. *CHEST*, v.110, n.5, p.1317-27. Nov 1996.

PLENTZ, R. D. M., et al. Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arq Bras Cardiol* v.99, n.2, p.762-71. Aug 2012.

PONTES, M. R. N., LEÃES, P. E. Remodelamento Ventricular: dos Mecanismos Moleculares e Celulares ao Tratamento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, v.3. 2004.

POPA, L., et al. Functional electrical stimulation effect on the motor performances in Parkinsonian patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, v.116, n.2, p.436-41. Apr-Jun 2012.

POPOVIC, M. R., et al. Functional Electrical Stimulation for grasping and walking: indications and limitations. *Spinal Cord*, v.39, n. 8, p.403-12. Aug 2001.

POWERS, S. K., HOWLEY, E. T. *Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho*. 3^a ed, Manole, São Paulo 2000.

PRABHAKAR, N. R., PENG, Y. J. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol.*, v.96, n.1, p.359-66. Jan 2004.

RAJAGOPALAN, S., et al. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest*, v.97, n.8, p.1916-23. Apr 1996.

RAUCHHAUS, M., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v.102, n.25, p.3060-7. Dec 2000.

REA, M. E. DUNLAP, M. E. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypert*, v.17, n.1, p.87-92. Jan 2008.

REID, I. A. Interaction between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflex in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.*, v.262, p.E763-78. Jun 1992.

RIBEIRO, J. P., CHIAPPA, G. R., CALLEGARO, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*, v.16, n.4, p.261-7. Jul-Aug 2012.

RIBEIRO, J. P., Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, v.6, n.2, p.95-101. Jun 2009.

ROBERTSON, V., et al. *Eletroterapia Explicada: princípios e prática*. Elsevier. , n.4 ed. Rio de Janeiro. 2009.

RODRIGUES, F., et al. Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. *Clin Auton Res*, v.23, n.4, p.201-7. Aug 2013.

ROGER, V. L. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research* v.113, p.646-59. 2013.

ROGER, V.L., et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012.

RONCO, C., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, v.52, n.19, p.1527-39. Nov 2008.

ROUABHIA, M., et al. Electrical Stimulation Promotes Wound Healing by Enhancing Dermal Fibroblast Activity and Promoting Myofibroblast Transdifferentiation. *PLoS ONE* v.8, n.8. Aug 2013.

SABBAH, H. N. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res*, v.45, n.3, p.704-12. Feb 2000.

SANDOO, A., et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*, v.4, p.302-12. Dec 2010.

SBRUZZI, G., et al. Effects of low frequency functional electrical stimulation with 15 and 50 Hz on muscle strength in heart failure patients. *Disabil Rehabil.*, v.33, n.6, p.486-93. Jul 2011.

SBRUZZI, G. et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, v.17, n.3, p.254-60. Jun 2010.

SELIG, S. E., et al. Moderate-Intensity Resistance Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure Improves Strength, Endurance, Heart Rate Variability, and Forearm Blood Flow. *Journal of Cardiac Failure*, v.10, n.1, p.21-30. Feb 2004.

SETA, Y., et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*, v.2, n.3, p.243-9. Sep 1996.

SHANTSILA, E., et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *European Journal of Heart Failure* v.14, n.8, p.873-81. Aug 2012.

SHARMA, R., COASTS, A. J., ANKER, S. D. The role inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide and endothelin-1. *Int J Cardiol*, v.72, n.2, p.175-86. Jan 2000.

SHARMA, R., DAVIDOFF, M. N. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Heart Failure. *Congest Heart Failure*, v.8, n.3, p.165-72. May-Jun 2002.

SILLEN, M., J., et al. Metabolic and Structural Changes in Lower-Limb Skeletal Muscle Following Neuromuscular Electrical Stimulation: A Systematic Review. *PLoS ONE*, v.8, n.9. Sep 2013.

SMART, N. A., DIEBERG, G., GIALLAURIA, F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol*, v.167, n.1, p.80-6. Jul 2013.

SMART, N. A., STEELE, M. The Effect of Physical Training on Systemic Proinflammatory Cytokine Expression in Heart Failure Patients: A Systematic Review. *Congest Heart Fail*, v.17, n.3, p.110-14. May-Jun 2011.

SMART, N. A., GIALLAURIA, F., DIEBERG, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, v.167, n.4, p.1502-7. Aug 2013.

SOETANTO, D., KUO, C. Y, BABIC, D. Stabilization of human standing posture using functional neuromuscular stimulation. *J Biomech*, v.34, n.12, p.1590-97. Dec 2001.

STRASSBURG, S., SPRINGER, J., ANKER, S.D. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, v.37, n.10, p.1938-47. Oct 2005.

MAK, S., NEWTON G. E. The Oxidative Stress Hypothesis of Congestive Heart Failure. *CHEST*, v.120, n.6, p.2035-46. Dec 2001.

THAYER, J. F., YAMAMOTO, S. S., BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, v.141, n.2, p.122-31. May 2010.

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, v.316, n.23, p.1429-35. Jun 1987.

THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive hear failure. *N Engl J Med*, v.325, n.5, p.292-302. Aug 1991.

TORPY, J. M. Heart Failure. JAMA, v.306, n.19. p.2175. Nov 2011.

TORRE-AMIONE, G. Immune activation in chronic heart failure. Am J Cardiol, v.95, n.11A, p.38C-40C. Jun 2005.

TOUT R, TAYARA. L., HALIMI M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. Ann Phys Rehabil Med, v.56, n.3,p.193-211. Apr 2013.

TSUTSUI, H., et al. Enhanced generation of reactive oxygen species in the limb skeletal muscles from a murine infarct model of heart failure. Circulation, v.104, n.2, p.134-6. Jul 2001.

VAN TOL, B. A., et al. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. Eur J Heart Fail., v.8, n.8, p.841-50. Dec 2006.

VASSILAKOS, G., JAMES, R. S., COX, V. M. Effect of stimulation frequency on force, net power output and fatigue in mouse soleus muscle in vitro. Can J Physiol Pharmacol, v.87, n.3, p.203-10. Mar 2009.

VENTURA-CLAPIER, R., De SOUSA, E., VEKSLER, V. Metabolic myopathy in heart failure. News Physiol Sci, v.17, p.191-6. Oct 2002.

ROGER, V. L., et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. JAMA, v.292, n.3, p.344-50. Jul 2004.

VIVODTZEV I, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. CHEST, v.141, n.3, p.716-25. Mar 2012.

VON HAEHLING, S., et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. Heart Fail Clin, v.5, n.4, p.549-60. Oct 2009.

VUCKOVIC, K. M., PIANO, M. R., PHILLIPS, S. A. Effects of Exercise Interventions on Peripheral Vascular Endothelial Vasoreactivity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Heart Lung and Circulation, v.22, n.5, p.328-40. May 2013.

WANG, H. J. et al. Exercise training prevents the exaggerated exercise pressor reflex in rats with chronic heart failure. J Appl Physiol, v.108, n.5, p.1365-75. May 2010.

WANG, W., et al. Baroreceptor reflex in heart failure. Sheng Li Xue Bao. v.56, n.3, p.269-81. Jun 2004.

WESTERHOF, N., O'ROURKE, M.F. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. J Hypertens, v.13, n.9, p.943-52. Sep 1995.

WINKELMANN, E. R. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. Am Heart J, v.158, n.5, p.e1-7, Nov 2009.

WHITE, H. D., et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from endomyocardial infarction. *Circulation*, v.76, n.1, p.44-51. Jul 1987.

WIGERSTAD-LOSSING, I., et al. Effects of electrical muscle stimulation combined with voluntary contractions after knee ligament surgery. *Med Sci Sports Exerc*, v.20, n.1, p.93-8. Feb 1988.

XHYHERI, B. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v.55, n.3 p.321-331. Nov-Dec 2012.

YANCY, C. W., et al. ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, v.62, n.16, p.e147-239. Oct 2013.

YUSUF, S., et al. Anti-ischemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J*, v.19, Suppl J, p.36-44. Sep 1998.

ZHI, Y. F., et al. Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. *Am Heart J*, v.145, n.5, p.904-11. May 2003

Capítulo II - Artigo

Formatação: *International Journal of Cardiology*

Fator de Impacto: 6.175

**ACUTE EFFECTS OF FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION AND
INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: A
RANDOMIZED CROSSOVER CLINICAL TRIAL.**

Graziela Valle Nicolodi^{A,1}, Graciele Sbruzzi^{B,C,1}, Fabrício Edler Macagnam^{A,1}, Thiago Dipp^{A,1}, Aline Chagastelles Pinto de Macedo^{A,1} e Rodrigo Della Méa Plentz^{A,1,*}

^A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

^B Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

^C Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia, (IC-FUC), Porto Alegre, RS, Brasil.

¹ This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

*Correspondence to: Rodrigo Della Méa Plentz, Sarmiento Leite, 245, CEP:90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil, Tel: +55 51 3303-8833 / Fax: +55 51 3303 8810

E-mail: roplentz@yahoo.com or rodrigop@ufcspa.edu.br

Acknowledgements

This study was partially supported by Brazilian agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflicts of Interest

None of the authors declare any conflicts of interest and have no financial disclosures.

Keywords: electrical stimulation, breathing exercises, heart failure.

Abstract

Background: Functional electrical stimulation (FES) and inspiratory muscle training (IMT) can help in treating patients with heart failure (HF). This study we evaluate the acute effects of FES and IMT on the autonomic control, endothelial function, cytokines and blood lactate levels in patients with HF. **Methods:** Randomized crossover trial, with 12 patients subjected to three randomized interventions: FES, IMT, and FES+IMT, with a 1-week interval between sessions. IMT was performed for 15 minutes with 30% of maximal inspiratory pressure. FES was performed in vastus lateralis and vastus medialis muscles, with 20Hz for 30 minutes. Autonomic control through beat-to-beat blood pressure monitoring (*Finapres*), endothelial function through the flow-mediated dilation technique (FMD), blood lactate and inflammatory cytokine levels were assessed before and after the sessions. **Results:** Autonomic control after FES decrease in LF/HF ($p=0.01$) and LFn.u ($p=0.03$), and increase in Mean RR ($p=0.005$). After IMT have increase in Mean RR ($p=0.005$), and after FES+IMT increase in Mean RR ($p=0.02$). No differences in FMD and blood lactate concentration. Cytokines, FES produced decrease in TNF- α levels (pre vs. post 24 hours, $p = 0.05$). IMT resulted in increased IL-10 levels (pre vs. post 24 hours, $p=0.05$) and decrease in TNF- α levels (post 1 hour vs. post 24 hours, $p = 0.03$). No difference was observed when the two interventions were associated. **Conclusion:** FES, IMT, and FES+IMT promoted alterations in autonomic control without alterations in endothelial function and blood lactate levels. FES and IMT alone promoted changes in inflammatory cytokine levels. Clinical Trials: NCT01325597.

Key words: electrical stimulation, breathing exercises, heart failure.

1. Introduction

The Heart Failure (HF) in the United States, the is the major public health problem[1], and the estimated costs for 2015 amount to 44.6 billion dollars[2]. In Brazil, in the year of 2012, there were 248,271 admissions to hospitals due to HF 23,119 of them resulted in death, with costs amounting to R\$ 266,253,192.00[3]. Since HF is a multisystem disorder, there are abnormalities in cardiovascular, musculoskeletal and renal systems, as well as changes in the sympathetic nervous system and the neuro-humoral pattern[4].

In HF, the autonomic dysfunction is characterized by abnormalities in reflex mechanisms, such as cardiopulmonary reflexes, baroreflex and chemoreflex[5]. The treatment for autonomic alterations is currently based on pharmacological therapies, such as beta-blockers, and non-pharmacological therapies, such as exercise training[6], functional electrical stimulation (FES)[7-9] and inspiratory muscle training (IMT)[10, 11]. These effects were demonstrated by a meta-analysis in which FES in patients with HF resulted in increased peak oxygen uptake (VO_2 peak)[12] and 6-min walking distance in comparison with the control group[7, 8] similarly, the effect of the IMT these patients show improvements in functional capacity[10, 13], respiratory and peripheral muscle strength, as well as relieving symptoms of dyspnea and depression[14].

However there are few studies that evaluated the acute effect of these therapies in this population. Labrunée *et al.*[15] investigated the acute effect of different electrical modalities in patients with class III heart failure compared to the control group and verified that FES promoted a significant decrease in sympathetic nervous activity, without alterations in hemodynamic and ventilatory parameters. Regarding to IMT, no studies that evaluated the acute effect of this intervention with these patients, however there are studies in healthy individuals[16] and in smokers[17] which produced effects on the autonomic nervous system.

However, there are not studies assessing the effects of the association of these two therapies in this population. Therefore, this study aimed to evaluate the acute effect of FES and IMT on the autonomic nervous system, endothelial function, cytokines and lactate levels in patients with heart failure.

2. Materials and Methods

2.1. Experimental design

This study is a randomized crossover trial that was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA) under number 075/05, and the Institute of Cardiology under number 4546/10. Informed written consent was obtained from all participants in accordance with standards established by the latest revision of the Declaration of Helsinki and was performed out from June 2012 to November 2013. This study is registered in Clinical Trials under the number: NCT01325597.

2.2. Participants

Patients were consecutively selected at the pre-transplant ambulatory and at the echocardiography sector of Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul / University Cardiology Foundation. Were included patients of both genders with heart failure (class II, III or IV – NYHA)[18], ejection fraction <40% determined by echocardiography; and pharmacological therapy maintained for at least a month prior to the inclusion in the study. Were excluded patients with unstable ventricular arrhythmia up to three months prior to the beginning of the study, peripheral vascular disease, acute respiratory disease, unstable angina, aortic valve stenosis, current cigarette smoking, chronic kidney disease or on hemodialysis, fever and/or infectious disease, and malignancies.

2.3. Interventions

2.3.1. Functional Electrical Stimulation

The FES protocol was performed with a functional electrical stimulation device (Electrical Physiological Stimulator – LYNX – FMUSP, São Paulo, Brazil) with the following parameters: 20 Hz frequency; pulse width: 0.5 ms; stimulation time: 5s; resting time: 10 s; during 30 min or until muscle fatigue. The intensity was individually adjusted, considering the patients' ability to promote full knee extension and comfort during contractions. Adhesive surface electrodes (Spes, Italy, 50 x 90 cm) were positioned in the motor areas of vastus lateralis and vastus medialis muscles determined by muscle mapping with knees flexed at 60°.

2.3.2. Inspiratory Muscle Training

The IMT protocol was performed with a linear resistive breathing device (Threshold®, New Jersey, USA) for 15 minutes according to each patient's respiratory rate, maintaining diaphragmatic breathing. Training was performed with a load of 30% maximal inspiratory pressure, which was assessed with a digital vacuumeter model MVD 300 (Globalmed, Porto Alegre, Brazil), according to the methodology proposed by the American Thoracic Society [19]. The values were calculated based on the equations proposed by Neder *et al*[20].

2.3.3. Functional Electrical Stimulation + Inspiratory Muscle Training

Training with the association of these two interventions (FES+IMT) was performed with IMT first, immediately followed by FES, as described above.

2.4.Outcomes

In this study, autonomic control was considered the primary outcome; secondary outcomes were endothelial function and blood lactate, measured pre- and post-intervention, and inflammatory cytokines measured pre, 1 hour post- and 24 hours post-intervention.

2.4.1. Autonomic control assessment

Autonomic nervous system control was non-invasively assessed with the pressure monitor *Finapres (Ohmeda 2300, Monitoring Systems, Englewood, EUA)* by recording beat-to-beat blood pressure. A pressure cuff was placed around the intermediate phalanx of the right middle finger; the upper limb and the cuff were maintained at the midaxillary line level during the whole procedure. Digital signal conversion was obtained with POWER LAB 4/35 software with LabChart. From the pulse waves, the systolic peak was automatically detected, and the interval between each wave (heart pulse period) was used to construct the tachogram and analyze the heart rate variability (HRV) in time and frequency domains. Analyses were carried out with *Kubios HRV* software (version 2.1 *Department of Applied Physics University of Eastern Finland, Kuopio*).

Time-domain HRV analysis parameters were determined: mean of RR intervals (normal consecutive beats, ms, Mean RR); mean heart rate (Mean HR); square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals (RMSSD, ms), which reflects parasympathetic influence[21]; and the number of pairs of successive RRs that differ by more than 50 ms (NN50, *count*).

Frequency-domain HRV parameters were determined: low-frequency component (LF: 0.04 - 0.15 Hz), high-frequency component (HF: 0.15 - 0.4 Hz), and the LF/HF ratio. HF reflects parasympathetic nervous system modulation, and LF is influenced by sympathetic activity; LF/HF ratio is an indicator of autonomic balance [22]. Pressure was recorded before

and after the intervention, with the patient in supine position during 10 minutes, in climatized room (approximately 23°C), and always in the morning.

2.4.2. Assessment of endothelial function

A high-resolution ultrasonography equipment (EnVisor CHD, Philips, Bothell, WA, USA) was employed to assess endothelial function non-invasively. A high-frequency vascular transducer (3-12 MHz; L12-3, Philips, Bothell, WA, USA) was used to obtain longitudinal images of brachial artery walls. The analysis was performed in several points along the artery, with computer systems for echographic image measurements. [23, 24].

2.4.3. Assessment of blood lactate levels

Blood lactate levels were measured by capillary puncture with the lactate analyzer *Accutrend Plus* - Roche. Measurements were taken pre, post-immediate and 1 hour post-intervention.

2.4.4. Assessment of inflammatory cytokines

The inflammatory cytokines Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) were measured with enzymatic assays (Elisa), using commercial kits and following the manufacturer's instructions. Colorimetric reactions were read at 450 nm in a microplate reader. Plasmatic cytokine levels were determined from values obtained from a standard curve with different dilutions of the recombinant protein.

2.4.5. Randomization and blinding

The randomization of intervention order was performed with data generated by a software available on www.random.org; afterwards, data were maintained in allocation

concealment, in opaque envelopes kept in a remote place. A blinded researcher generated the numeric sequence after patients, selection through inclusion and exclusion criteria. The numeric sequence was kept in secrecy until the exact moment when the intervention began. Researchers were blinded to outcomes of groups.

2.4.6. Statistical methods

Data are presented as mean \pm standard deviation and median and interquartile range. Shapiro-Wilk test was performed to assess data normality. The primary outcome of this study was autonomic control, assessed through HRV. The sample size calculation was based on alpha level of 5% and beta level of 90%. For mean difference and standard deviation calculations, the results of sympathetic nervous activity found by Labrunée *et al.* (Labrunée M, 2013) were used as reference. The sample size calculation resulted in 12 patients in each protocol (FES, IMT, and FES + IMT).

For comparisons between groups and moments, Friedman test was used and, when necessary, Wilcoxon test (pre- and post- interventions), with statistical significance of 5%. Analyses were performed with SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) software version 22.0 for Windows.

3. Results

Fifty patients were selected, of which only 12 fulfilled the eligibility criteria and completed the study, as shown in the flowchart in Figure 1. Of the 12 patients included in the study, 54.6% were women, with dilated cardiomyopathy as the main etiology of HF (63.6%) and a mean ejection fraction of 36.8%; the majority (63.6%) were in NYHA class III. All the patients were taking beta-blockers and statins. Additional sample characteristics are presented in Table 1.

In autonomic control analysis, the FES protocol presented a significant increase in mean RR intervals (Mean RR $p=0.04$) and a significant decrease in mean heart rate (Mean HR= $p=0.05$), in addition to decreased ratio of sympathovagal balance (LF/HF $p=0.01$) and low-frequency component corresponding to sympathetic nervous system activity (LFn.u $p=0.03$).

The IMT protocol presented increased Mean RR ($p=0.005$) and decreased Mean HR ($p=0.005$). In FES+IMT group, there was an increase of Mean RR ($p=0.02$) and a decrease in Mean HR ($p=0.02$). Other autonomic control variables did not present significant difference. These data are shown in Table 2.

Regarding endothelial function, values for pre- and post- intervention periods were: FES protocol = [8.9(5.9-18.3) vs. 12.2(5.0-16.9) $p=0.7$]; IMT protocol = [8.5(4.6-11.2) vs. 10.6(3.9-16.9) $p=0.6$]; FES+IMT protocol = [8.0(5.2-16.0) vs. 12.3(6.4-17.5) $p=0.3$]. However, these values did not present significant differences.

In the assessment of blood lactate levels, none of the interventions showed significant differences in any of the three times that were measured (pre, post, post 1 hour). When applied to FES values were pre= 3.2 [2.7-3.8] mmol, post= 3.4 [2.2-4.1] mmol and post 1 hour= 3.4 [2.2-4.7] mmol, $p=0.8$. In the IMT protocol, the lactate values were pre = 3.6 [2.4-5.0] mmol; post= 3.4 [1.9-4.9] mmol and post 1 hour= 3.6 [2.7-4.6] mmol, $p=0.5$. In protocol FES+IMT the lactate values were pre= 3.4 [2.7-4.2] mmol, post= 3.3 [2.1-4.4] mmol and post

1 hour= 3.4 [2.4-4.1] mmol, $p=0.5$.

Concerning inflammatory cytokine levels, the FES intervention significantly reduced TNF- α levels (pre vs. post 24 hours, $p=0.05$). In IMT, there was a significant increase in IL-10 (pre vs. post 24 hours, $p=0.05$) and a significant decrease of TNF- α (post 1 hour vs. post 24 hours, $p=0.03$) levels. Yet when FES and IMT were associated, the inflammatory cytokine levels did not present significant differences. The values are presented in Table 3.

4. Discussion

The results of this study show that after a session of FES, IMT, or association of FES+IMT, there were alterations in autonomic cardiovascular control and inflammatory cytokine levels in patients with HF, without alterations in endothelial function and blood lactate levels. After FES, sympathetic compound (LF), sympatovagal balance (LF/HF) and heart rate (HR) were decreased, whereas the HRV was increased. Furthermore, after IMT, HR was reduced and HRV increased; the association of these two techniques resulted in increased HRV and decreased HR.

In our knowledge, this is the first study that demonstrated the acute effect of the association of the two interventions on these outcomes, not there yet informations to compare the results found. However, few studies evaluated the effect of FES and IMT singly. In our study we found that the FES promotes changes in the autonomic control, reduction in LF and LF/HF. Labrunée *et al.*[15] found that the FES in the same population after employing different low-frequency modalities, also significantly reduced the sympathetic nervous activity. But in healthy individuals; Kang *et al.*[25] did not observe difference.

It's possible that central mechanisms may be involved in reducing sympathetic activation as with the use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), in which cutaneous stimulation is able to alter baroreflex sensitivity[26]. Another possibility relates to the

metaboreflex that can increase or attenuate depending on the type of muscle contraction and exercise intensity[27, 28].

Furthermore, mechanisms such as the strength of muscular contraction[29], the type of muscle fiber[30], the duration of the treatment and the electrical stimulation frequency used in this study (20Hz)[29] may have determined the alterations observed in autonomic control and cytokine production. Moreover, lactate levels did not change in our analysis, showing that FES (according to our protocol) promoted a low-intensity exercise.

Regarding endothelial function, our study did not find significant differences in flow-mediated vasodilation of the brachial artery after FES. In healthy individuals, it is expected that conventional physical exercise will acutely reduce the flow-mediated dilation of the brachial artery, followed by a normalization of the values. These results depend on factors such as intensity, type and duration of exercise[31]. Therefore, the stimuli caused by the interventions in our study were not sufficient to produce acute alterations in endothelial function. Moreover, when chronically assessing the endothelial function after FES training, estudos[32, 33] showed a significant increase of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with HF. This effect probably occurs due to the improvement of mechanisms that alter endothelial function, such as nitric oxide production and inflammatory response.

Regarding inflammatory cytokines, our results show significantly reduced levels of TNF- α in comparison of pre- vs. 24 hours post-FES. During sessions of acute physical exercise, it is expected that pro-inflammatory cytokine levels increase, as opposed to what is found in chronic exercise[34, 35]. After 6 weeks of FES training patients with HF obtained significant reduction of TNF- α levels and higher IL-10/TNF- α rates[32]. Hence, the acute modifications of the interleukins assessed in our study could be, in part, one of the mechanisms that lead to the chronic adaptation observed in studies with chronic FES interventions.

Regarding IMT, our results show that, despite a significant increase in HRV caused by increased RR intervals, there were no significant alterations in sympathetic and parasympathetic components. There are no studies that evaluated the acute effects of training in this population. Our results, can be explained by low overload applied (30% PIM) supporting the study[16], which demonstrated in healthy subjects that charge did not affect the autonomic control, however, when performed with higher overhead (60% PIM) was observed increase in the LF component. However, Mello et al.[36] reported that after 12 weeks of training with IMT with 30% MIP decreased of sympathetic modulation, as well as increased parasympathetic modulation. These results show that adaptation and improvement of the systems occur due to treatment intensity and duration.

The patients in our study presented values under 70% (MIP), indicating inspiratory muscle weakness; moreover, there was a significant decrease in HR after IMT and there was no significant difference in blood lactate levels. The IMT however, can attenuate the metaboreflex exacerbation and possibly improve exercise tolerance in patients with HF[37]. Taken together, these responses indicate that 30% MIP can be considered a load that does not promote metabolic stress.

In relation to endothelial function, there were no significant alterations in the values of flow-mediated dilation after IMT, indicating this intervention does not acutely produce stimuli enough to modulate or modify this response. Laoutaris et al.[38] demonstrated that even chronically, low and high intensity IMT (15% and 60%, respectively) not promoted modifications in endothelium-dependent vasodilation in patients with HF.

About the inflammatory cytokines, in our study, the results demonstrated significant increase of IL-10 (pre vs. post 24 hours) and decrease of TNF- α levels at the moments post 1 hour vs. post 24 hours after IMT. This result was also observed when IMT was assessed chronically by Laoutaris *et al.*[38] who observed a significant reduction of TNF- α receptor I

in its soluble form after 10 weeks of IMT with 60% MIP. This result can be explained by the overload imposed to the diaphragm by the IMT, resulting in improved aerobic capacity and consequent reduction of circulating cytokine levels. Such effect occurs in the same way when physical exercise is performed[34, 39].

Regarding the association of both techniques (FES+IMT), there are no studies evaluating the association of the two techniques on these outcomes.

About the autonomic control, a significant difference in HRV due to increased mean RR and decreased heart rate, we did not find significant differences between sympathetic and parasympathetic components, endothelial function, blood lactate and inflammatory cytokines. Although there are no studies evaluating the association of these two techniques was expected that this association promotes the increase in mean RR and decreased HR, since separately both techniques produced the same response. Referring to the sympathetic and parasympathetic components is possible that these results have occurred because of the way the application of techniques. Despite the application of FES have promoted a reduction in LF and LF/HF, isolated TMI did not alter these components may have annulled the effect of FES.

In relation to endothelial function and blood lactate were not altered when the two techniques were applied in combination, also was expected this result because the techniques alone did not promote changes in these variables and we believe that the low intensity of the two techniques have contributed to this result.

The inflammation is important for heart failure pathogenesis and evolution; therefore, inflammatory cytokines have become a major research subject, since they can refine the diagnosis, as well as identify the etiology and physiopathology mechanisms of the disease. Their production in the damaged myocardium is boosted by sympathetic hyperactivation and are strongly associated with myocardial depression, endothelial dysfunction, oxidative stress, anemia, myocyte apoptosis and worsening of HF (Anker, 2004; Omland, 2009). In our study,

we have shown a beneficial influence of FES and IMT, acutely, on circulating cytokine levels, especially TNF- α .

5. Study Limitations

As limitations of this study, we did not assess metaboreflex and chemoreflex, which could show in a more specific way the involvement of each of these mechanisms in autonomic control related to the interventions. Another noteworthy factor is a possible residual effect, also called carry-over effect, present due to the study design, which can influence its internal validity. Despite the randomized order of interventions for each patient, and the one-week washout period between sessions, it is possible that effects of learning and familiarization with the techniques by the patients are present.

6. Conclusion

This study verified that one session of functional electrical stimulation, one of inspiratory muscle training, or one with both interventions combined resulted in autonomic alterations with improved HRV. FES and IMT alone caused a decrease in pro-inflammatory cytokine levels in cardiac patients. The effects observed in this study may partly explain the therapeutic and physiological adaptations that occur in patients with heart failure when using these chronically interventions. However, more studies with greater sample sizes are necessary to obtain a more powerful analysis and to confirm the alterations observed here.

Acknowledgements

This study was partially supported by Brazilian agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERENCES

- [1] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics –2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2005.
- [2] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012. 125(1): p. e2-e220.
- [3] Datasus. Available in: www.datasus.saude.gov.br. Access: May 20, 2013.
- [4] Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ*, 2000. 320(7228): p. 167-70.
- [5] Narkiewicz K, Pesek CA, Van de Borne PJ, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*, 1999. 100(3): p. 262 - 7.
- [6] Kishi, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol* 2012. 59(2): p. 117-22.
- [7] Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. 17(3): p. 254-60.
- [8] Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol.*, 2013. 167(1): p. 80 - 86.
- [9] Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009. 93(1 supl.1): p. 1-71.
- [10] Plentz RDM, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira J, Dal Lago P. Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arq Bras Cardiol* 2012. 99(2): p. 762-771.

- [11] Ferreira JB, Plentz RDM, Stein C, Casali KR, Arena R, Dal Lago P. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2011. 166(1): p. 1-7.
- [12] Neves LMT, Cahalin LP, Silva VZM. et al. Effect of chronic neuromuscular electrical stimulation on primary cardiopulmonary exercise test variables in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2014. 5: p. 28-35.
- [13] Smart NA, Giallauria F, Dieberg, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013. 167(4): p. 1502-7.
- [14] Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med*, 2011. 105(11): p. 1671-81.
- [15] Labrunée M, Despas.F, Marque P, et al. Acute electromyostimulation Decreases Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (EMSICA Study). *PLoS ONE*, 2013. 8(11):e79438
- [16] Silva VG, Macagnan FE; Dipp T, et al. Efeito agudo do treinamento muscular inspiratório com diferentes sobrecargas sobre o controle autonômico de indivíduos saudáveis: um estudo randomizado cruzado. *Salud(i)Ciencia (Impresa)*, 2014. ON: p. 1-8.
- [17] Rodrigues F, Araujo AA., Mostarda CT, et al., Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. *Clin Auton Res*, 2013. 23(4): p. 201-7.
- [18] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al., ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013. 62(16): p.e147-239.
- [19] American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(4): p. 518-624.

- [20] Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*, 1999. 32(6): p. 719-27.
- [21] Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 1996. 17: p. 354-81.
- [22] Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2012. 55(3): p. 321-31.
- [23] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin, EJ, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. 39(2): p. 257-65.
- [24] Vargas W, Dipp T, Plentz RDM, Rigatto K. Higher Mean Blood Pressure is Associated With Autonomic Imbalance But Not With Endothelial Dysfunction in Young Soccer Players. *Am J Hypertens*, 2013. p. 1-6.
- [25] Kang JH, Hyong IH. The Influence of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Heart Rate Variability in Healthy Subjects. *J. Phys. Ther. Sci*, 2014. 26(5): p. 633-5.
- [26] Gademan MG, Sun Y, Han L, et al. Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*, 2011. 152(2): p. 237-41.
- [27] Boushel, R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010. 199(4): p. 367-83.
- [28] Kaufman MP. Metaboreflex control of the heart. *J Physiol*. 2010. 588(Pt 7): p. 1037-8.

- [29] Sbruzzi G, Schann BD, Pimentel GL, et al. Effects of low frequency functional electrical stimulation with 15 and 50 Hz on muscle strength in heart failure patients. *Disabil Rehabil.*, 2011. 33(6): p. 486-93.
- [30] Nuhr MJ, Pette D, Berger R, et al. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004. 25(2): p. 136-43.
- [31] Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* 2013. 115(11): p. 1589-98.
- [32] Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006. 13(4): p. 592-7.
- [33] Parissis J, Karavidas A, Farmakis D, et al. Efficacy and safety of functional electrical stimulation of lower limb muscles in elderly patients with chronic heart failure: A pilot study. *Eur J Prev Cardiol*, 2014.
- [34] Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001. 22(9): p. 791-7.
- [35] Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ, et al. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*, 2005. 7(2): p. 189-93.
- [36] Mello PR, Guerra GM, Borile S, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2012. 32(5): p. 255-61.
- [37] Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol.*, 1998. 85(2): p. 609-18.

[38] Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil*, 2007. 14(5): p. 679-85.

[39] Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol*, 2002. 83(1): p. 25-32.

FIGURE OF LEGENDS**Figure 1- Flow Diagram**

FES- Functional Electrical Stimulation; IMT- Inspiratory Muscle Training.

LEGEND OF TABLES

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

Data as mean \pm standard deviation. BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate, MIP: maximal inspiratory pressure, MEP: maximal expiratory pressure; LVEF: left ventricular ejection ACE: angiotensin converting enzyme.

Table 2- Results of the analysis of heart rate variability

Values expressed as median and interquartile interval; * significant difference between pre and post intervention (Wilcoxon test $p < 0.05$); FES - Functional Electrical Stimulation, IMT- Inspiratory Muscle Training, LF nu- low frequency component normalized; HF nu- high frequency component normalized; LF / HF ratio between the LF and HF components; Mean RR- Mean intervals RR; Mean HR- Mean heart rate, RMSSD- square of the sum of differences between adjacent normal RR intervals to the average square root; NN50- Difference between RR intervals normal greater than 50 ms.

Table 3. Results of inflammatory cytokines

$p < 0.05$ Friedman test. Equal letters differ. Data as median and interquartile range; Functional Electrical Stimulation FES; IMT Inspiratory Muscle Training; IL-10- Interleukin 10; IL-6- Interleukin 6; TNF α - Tumor necrosis factor alpha.

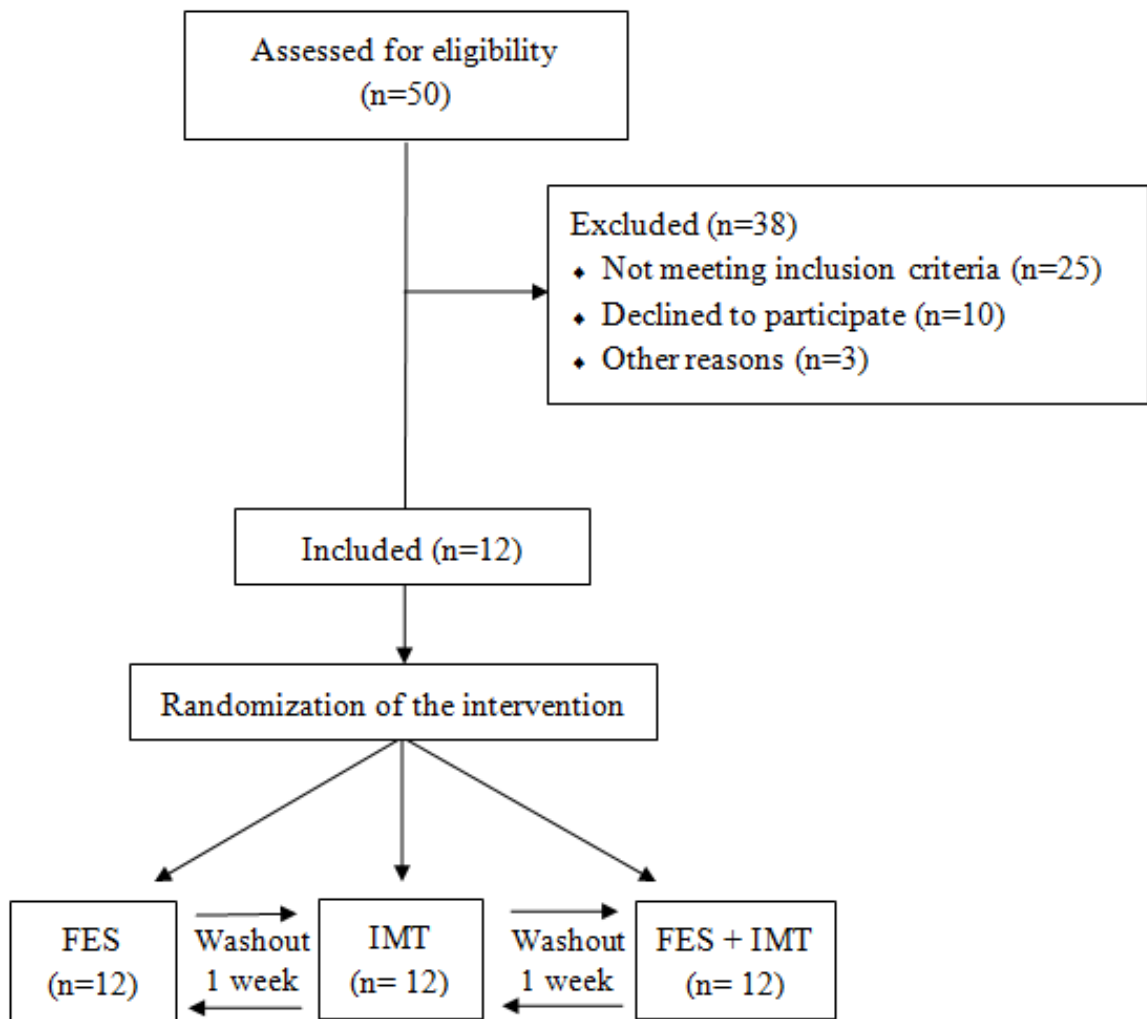


Figure 1- Flow Diagram

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

n=12	
Age (year)	66.1 ± 7.6
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 5.3
Gender (%)	
Male	45.4
Female	54.6
SBP (mmHg)	113.2 ± 16.6
DBP (mmHg)	68 ± 12.2
HR (bpm)	68.2 ± 7.7
MIP (% predicted)	70 ± 15
MEP (% predicted)	105 ± 21
Etiology of Heart Failure (%)	
Dilated	63.6
Ischaemic	36.4
LVEF (%)	36.8 ± 4.4
NYHA functional classification, (%)	
II	36.4
III	63.6
Medications, (%)	
Beta-blocker	100

Statin	100
Diuretic	90.9
Antiplatelet	90.9
ACE-Inhibitor	72.7
Digitalis	54.4
Hypoglycemic	45.5
Nitrates	18.2
Angiotensin Receptor Blocker	9.1

Data as mean \pm standard deviation. BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate, MIP: maximal inspiratory pressure, MEP: maximal expiratory pressure; LVEF: left ventricular ejection ACE: angiotensin converting enzyme.

Table 2- Results of the analysis of heart rate variability

	FES		IMT		FES+IMT	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
Frequency-Domain						
LF n.u	60.7 [30.8-69.4]	51.3 [25.7-64.0]*	41.9 [34.6-77.7]	42.4 [27.0-60.4]	61.7 [39.7-71.2]	48.1 [26.7-60.1]
HF n.u	39.3 [30.6-69.2]	45.3 [21.7-62.4]	58.1 [22.3-65.4]	57.5 [39.5-73.0]	38.2 [28.8-60.2]	51.9 [39.9-73.2]
LF/HF	1.5 [0.44-2.26]	1.0 [0.34-1.95]*	0.72 [0.52-3.4]	0.73 [0.37-1.6]	1.6 [0.7-2.5]	0.94 [0.36-1.78]
Time-Domain						
Mean RR (ms)	889.3 [808.2-1043.7]	1006.7 [858.7-1131.9]*	876.5 [824.9-1042.4]	930.5 [837.8-1185.6]*	875.4 [806.0-1096.3]	996.8 [822.1-1266.0]*
Mean HR (1/min)	67.5 [58.1-74.2]	60.0 [53.2-70.0]*	68.5 [58.1-72.7]	64.5 [50.8-71.7]*	68.6 [55.2-74.6]	60.2 [47.4-73.1]*
RMSSD (ms)	31.5 [20.9-82.9]	31.5 [18.7-67.4]	22.6 [18.0-113.6]	27.3 [19.2-78.9]	28.1 [22.8-109.4]	32.7 [21.8-63.6]
NN50 (count)	4.0 [3.0-42.0]	17.5 [1.5-35.5]	4.0 [0.0-57.0]	14.5 [1.0-51.7]	11.0 [3.0-52.7]	13.5 [2.5-33.0]

Values expressed as median and interquartile interval; * significant difference between pre and post intervention (Wilcoxon test $p < 0.05$); FES - Functional Electrical Stimulation, IMT- Inspiratory Muscle Training, LF nu- low frequency component normalized; HF nu- high frequency component normalized; LF / HF ratio between the LF

and HF components; Mean RR- Mean intervals RR; Mean HR- Mean heart rate, RMSSD- square of the sum of differences between adjacent normal RR intervals to the average square root; NN50- Difference between RR intervals normal greater than 50 ms.

Table 3. Results of inflammatory cytokines

	FES			IMT			FES+IMT		
	PRE	POST 1 HOUR	POST 24 HOURS	PRE	POST 1 HOUR	POST 24 HOURS	PRE	POST 1 HOUR	POST 24 HOURS
IL-10	0.98 [0.15-1.42]	0.98 [0.35-2.34]	0.55 [0.15-1.42]	0.55 [0.30-1.87] ^B	1.42 [0.55-1.87]	0.76 [0.15-1.42] ^B	0.98 [0.15-2.10]	0.55 [0.15-2.80]	1.42 [0.55-1.87]
IL-6	0.69 [0.43-0.86]	0.86 [0.52-1.20]	0.52 [0.35-1.03]	0.69 [0.17-0.86]	0.69 [0.52-0.86]	0.86 [0.35-1.37]	0.52 [0.17-0.69]	0.52 [0.26-0.69]	0.35 [0.17-0.52]
TNFα	11.52 [10.08-15.38] ^A	12.71 [10.73-20.78]	10.08 [4.29-15.38] ^A	11.13 [8.25-12.98]	13.78 [9.29-15.11] ^C	10.34 [4.54-11.92] ^C	11.39 [7.99-17.39]	11.13 [6.19-18.20]	9.55 [5.68-14.58]

p <0.05 Friedman test. Equal letters differ. Data as median and interquartile range; Functional Electrical Stimulation FES; IMT Inspiratory Muscle Training; IL-10- Interleukin 10; IL-6- Interleukin 6; TNF α - Tumor necrosis factor alpha.

ANEXOS

Anexo A- Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA

 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
UFCSPA

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o nº 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto:

Projeto: 12-965 **Versão do Projeto:** **Versão do TCLE:**

Pesquisadores:
RODRIGO DELLA MEA PIENTZ
GRACIELE SBRUZZI
GRAZIELA VALLE NICOLDI

Título: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA FUNCIONAL E DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Esse projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais Resoluções complementares. Toda e qualquer alteração do projeto, assim como eventos adversos graves, deverão ser comunicados a este CEP. Os TCLE, quando necessários, somente poderão ser utilizados após prévia e explícita aprovação (carimbo) de sua redação por este CEP*.

Porto Alegre, 23 de maio de 2012.


José Geraldo Vernet Taborde
Coordenador do CEP/UFCSPA

Anexo B- Aceite do Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre, 17 de setembro de 2010.

Pesquisadora
Graciele Sbruzzi
Orientação
Dr. Rodrigo Della Múa Plentz
Nesta Instituição

Ref. Projeto de Pesquisa UP. 4546/10 "Efeitos da Estimulação Elétrica Funcional e do Treinamento Muscular Inspiratório em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Ensaio Clínico Randomizado"

A insuficiência cardíaca (IC) representa, atualmente, uma das mais prevalentes doenças do sistema cardiovascular, acarretando elevados custos sociais e econômicos. Estima-se que 61 em cada 103 americanos tenham um ou mais tipos de doença cardiovascular. O envelhecimento da população e o prolongamento da vida dos pacientes através de inovações terapêuticas têm levado ao aumento da incidência dessa patologia. Dessa forma a IC constitui um problema grave e atual nos âmbitos da cardiologia e da saúde pública. O objetivo deste trabalho é de verificar os efeitos da estimulação elétrica funcional associada ao treinamento muscular inspiratório sobre a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares de Conselho Nacional de Ética em Saúde, o projeto foi Aprovado em reunião ordinária de 15 de setembro de 2010.

Ari Tadeu Lirio dos Santos

*Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
IC/FUC*



INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY

Affiliated with the [International Society for Adult Congenital Heart Disease](#)

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

●	Description	p.1
●	Audience	p.1
●	Impact Factor	p.2
●	Abstracting and Indexing	p.2
●	Editorial Board	p.2
●	Guide for Authors	p.4



DESCRIPTION

The *International Journal of Cardiology* is devoted to **cardiology** in the broadest sense. Both basic research and clinical papers can be submitted. The journal serves the interest of both practicing clinicians and research workers.

Editorials, Brief Reports and Review Articles covering recent developments are included. Controversial techniques, issues on health policy and social medicine are discussed and serve as useful tools for encouraging debate.

International Journal of Cardiology has no page charges.

Electronic usage:

An increasing number of readers access the journal online via ScienceDirect, one of the world's most advanced web delivery systems for scientific, technical and medical information.

Average monthly article downloads for this journal: **87,174***

* Figure is a monthly average of full-text articles downloaded from ScienceDirect between October 2012 and October 2013

A reduced personal subscription rate is available; please apply to the Publisher for more information.

A reduced personal subscription rate is also available to all members of the [International Society for Adult Congenital Heart Disease](#) Please apply to the ISACHD for more information.

Personal and member subscribers can access the journal online via: <http://www.internationaljournalofcardiology.com>.

Institutional subscribers can access the journal online via ScienceDirect. For more information, please go to: <http://www.sciencedirect.com>.

AUDIENCE

Cardiologists, cardiac surgeons, pediatric cardiologists, researchers in cardiovascular diseases.

IMPACT FACTOR

2013: 6.175 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2014

ABSTRACTING AND INDEXING

BIOSIS
 Elsevier BIOBASE
 Current Contents/Clinical Medicine
 Current Contents/Life Sciences
 Index Internacional de Cardiología
 MEDLINE®
 Science Citation Index
 SIIC Data Bases
 EMBASE/Excerpta Medica
 Scopus
 Science Citation Index Expanded

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

Andrew J.S. Coats, The Norwich Research Park Professor-at-Large, University of East Anglia, UK

Editorial Manager:

Louise Shewan

Associate Editors:

S. Anker, (Metabolic Cardiology)
Y.-J. Chen, (Cell Pathways)
C. Di Mario, (Interventional Cardiology)
R. Doughty, (Cardioendocrinology)
G.S. Filippatos, (Acute Cardiology)
D.P. Francis, (Mathematical and Computing)
A.J. Fuenmayor, (Electrophysiology and Arrhythmias)
N. Funabashi, (Imaging)
M.A. Gatzoulis, (Congenital Heart Disease)
F. Gustafsson, (Transplant and Devices)
S. von Haehling, (Biomarkers)
M.Y. Henein, (Echocardiography)
J. Herlitz, (Epidemiology)
L.C. Hool, (Cardiac Myocytes)
I.A. Khan, (Clinical Cardiology)
K.K. Koh, (Coronary Artery Disease)
M. Lainscak, (Heart and Lung)
Y.Y. Lam, (Cardiac Interventions)
F. Leyva, (Cardiovascular Medicine)
R. Lorusso, (Cardiac Surgery)
H.C. Lowe, (Cardiology in Practice)
G. New, (Women and Heart Disease)
M. Piepoli, (Preventive Cardiology)
G.M.C. Rosano, (Metabolism and Endothelium)
C. Semsarian, (Molecular Cardiology)
S. Stewart, (Cardiovascular Nursing)
M. St. John Sutton, (Functional Imaging)
L.-B. Tan, (Cardiac Function)
D. Tousoulis, (Atherosclerosis)
K. Toutouzas, (Interventional Cardiology)
D. Walters, (Interventional Cardiology)
M. Wartenberg, (Stem Cells)
X.H.T. Wehrens, (Cardiomyopathy)
C.-M. Yu, (Pacing and Resynchronization)

International Consulting Editor for China:**T.O. Cheng****International Consulting Editor for Japan:****C. Kawai****Editorial Board:**

E. Agabiti-Rosei, Brescia, Italy
J.S. Alpert, Tucson, USA
J.J. Bax, Leiden, The Netherlands
B. Berk, Rochester, USA
L. Bernardi, Pavia, Italy
M. Bristow, Denver, USA
M. Brown, Cambridge, UK
T.O. Cheng, Washington, USA
I. Coma-Canella, Pamplona, Spain
J. Deanfield, London, UK
K. Dickstein, Stavanger, Norway
G.S. Francis, Cleveland, USA
Y. Goto, Osaka, Japan
M. Hiraoka, Tokyo, Japan
M. Hori, Osaka, Japan
K. Jennings, Aberdeen, UK
I. Kodama, Nagoya, Japan
M. Komajda, Paris, France
G. Lip, Birmingham, UK
G. Mancina, Monza, Italy
B. Massie, San Francisco, USA
W. McKenna, London, UK
J. McMurray, Glasgow, UK
S. Mochizuki, Tokyo, Japan
K. Momma, Tokyo, Japan
T. Motomiya, Tokyo, Japan
R. Nagai, Gunma, Japan
Y. Nakamura, Shiga, Japan
A. Oto, Ankara, Turkey
M. Packer, New York, USA
T. Quinn, Guildford, UK
J. Rouleau, Toronto, Canada
P. Serruys, Rotterdam, The Netherlands
N. Sharpe, Auckland, New Zealand
K. Sunagawa, Fukuoka, Japan
N. Tamaki, Sapporo, Japan
E. Topol, La Jolla, USA
R. Underwood, London, UK
A. Vahanian, Paris, France
F. van de Werf, Leuven, Belgium

GUIDE FOR AUTHORS

Introduction

The International Journal of Cardiology is a global journal of cardiology, cardio-metabolic and vascular sciences. Articles reporting clinical observations and interventions, experimental studies and theoretical concepts are all welcome provided they are of major scientific importance and clinical relevance. The journal covers all aspects of cardiology from genes to populations. The journal commissions high quality review articles from distinguished authors; unsolicited reviews will also be considered and will be subject to peer review. Letters to the editor are welcome. Case reports can only be considered if formatted as a letter. Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression

Types of Manuscripts

TYPES OF MANUSCRIPT

The journal invites Original Articles, Reviews, Editorials and Letters to the Editor. Case Reports will be considered only in the form of Letters to the Editor. Please follow the instructions relevant to type of manuscript being submitted. If the article to be submitted reports a randomized trial the authors are requested to consult the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement (see web link www.consort-statement.org) for advice on specific features of the trial to report on in the manuscript.

1. ORIGINAL ARTICLES

Original Articles should report original research not previously published or being considered for publication elsewhere, meeting high standards of scientific integrity. There is no maximum word count. The standard layout is given below. Layout Of Original Articles

Divide the manuscript into the following sections: Title page, Structured Abstract, Key words (3-6), Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References. The editors will consider the use of other sections if more suitable for certain manuscripts. Type double-spaced. The Title Page should include: 1. The title (not to exceed 25 words) 2. The full list of authors and for each author a numbered footnote. The footnote should state the author's academic affiliation and the following statement of authorship: "This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation". Any author unable to make this statement must instead state their specific contribution to the manuscript. 3. Corresponding author and contact details 4. Acknowledgement of grant support 5. Any potential conflicts of interest, including related consultancies, shareholdings and funding grants 6. A list of up to 6 keywords The Next Page Should Include:

A Structured Abstract, of no more than 250 words. As this may be the only part of the article read by some readers it must include sufficient detail for an adequate summary of the whole manuscript. The preferred subheadings are Background, Methods, Results and Conclusions, although a merged Methods and Results subheading is also permitted if this permits more economical expression. The Next Page should commence the main article subdivided into the following sections:

The Introduction should be brief and set out why the study has been performed along with a review of relevant previous work only where essential.

The Methods should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done. Standard methods can be referenced. Manuscripts reporting data obtained from research conducted in human subjects must include a statement of assurance in the Methods section of the manuscript that (1) informed consent was obtained from each patient and (2) the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. Manuscripts reporting experiments using animals must include a statement giving assurance that all animals received humane care and that study protocols comply with the institution's guidelines.

A Statistical Methods Section must be included where relevant. This should include the statistical methods used with sufficient clarity for the findings to be reproduced by independent analysis of the dataset, a statement on how the data presented were selected including prospective sample size calculations, the reasons for including/excluding subjects or data points, and what steps the authors have taken, if any, to exclude intentional or unintentional bias in recruitment, measurement, data retention, analysis, reporting and comment.

The Results should be presented precisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript. Present 95% confidence intervals with p values. When describing normal distributions, denote the standard deviation explicitly, e.g. with the abbreviation SD, rather than a \pm sign. When describing uncertainty of a mean, denote the standard error of the mean explicitly, e.g. with the abbreviation SEM, rather than a \pm sign. It is a condition of final acceptance of manuscripts, for the purpose of scientific integrity, that for each figure, raw numerical values should be uploaded in an Online Data Supplement. These supplement files should be one or more standard spreadsheet files. Raw x and y values for all scatterplots should be given. For bar charts and histograms, underlying raw values and categories should be given. For each Kaplan-Meier survival curve, for each patient a time-to-event-or-censoring and censor status should be given. Authors may additionally optionally upload comprehensive numerical datasets of the study.

The Discussion should directly relate to the study being reported rather than a general review of the topic.

A Study limitations subsection must be included and should disclose any reasons the findings may not be applicable more broadly.

Conclusions should be limited to a brief summary and the implications of the data presented.

References Discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links within ScienceDirect and to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef or PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent the link creation. When copying references, please be careful as they may already contain an error.

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume and issue/book chapter and the pagination must be present. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that incorrect or missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. The reference style used by this journal is Vancouver Numbered. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples Examples: [1] De Soyza N, Thenabadu PN, Murphy ML, Kane JJ, Doherty JE. Ventricular arrhythmia before and after aortocoronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 1981; 1:123-130. [2] Akutsu T. Artificial heart: total replacement and partial support. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1975. [3] Goldman RH. Digitalis toxicity. In: Bristow MR, editors. *Drug-induced heart disease*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1980:217-40.

Please note that all authors should be listed when six or less; when seven or more, list only the first three and add et al. Do not include references to personal communications, unpublished data or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication". If essential, such material may be incorporated into the appropriate place in the text. Recheck references in the text against reference list after your manuscript has been revised.

Tables should be typed with double spacing and each should be on a separate sheet. They should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading above each table with footnotes and/or explanations underneath. Figures should ideally be submitted in high-resolution TIF format, or alternatively in GIF, JPEG/JPG, or EPS format. The figures should be placed in separate files, named only with the figure numbers (e.g. "Figure1.tif"). The cost of colour figures will be paid by the author.

Please ensure figures have the appropriate resolution: Line art: 1000 dpi Halftones: 300 dpi
Combinations: 500 dpi Colour: 300 dpi Colour combinations: 500 dpi.

Figures can appear in colour in the online journal at no additional cost to the author, but if the author requires the paper journal to show the figures in colour there is an additional cost to pay.

For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://authors.elsevier.com/artwork>. Legends for Figures should be typed with double-spacing on a separate sheet.

For each and every gene accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised. Example: (GenBank accession nos. **AI631510**, **AI631511**, **AI632198**, and **BF223228**,) a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (GenBank accession no. **BE675048**,) and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**).

2. REVIEW ARTICLES Reviews of recent developments are welcome, and will undergo peer review. Reviews should have an unstructured abstract of up to 250 words. Authors are encouraged to use section headings for ease of reading. They do not have an introduction, methods, results or discussion sections. Type double-spaced. For instructions on references and figures please refer to the section on original manuscripts.

3. EDITORIALS Editorials are written on invitation but unsolicited topical commentaries of interest of maximum 1500 words will also be welcomed for consideration. Editorials should have an unstructured abstract of up to 250 words and a maximum of 12 references and 2 figures/tables. They do not have an introduction, methods, results or discussion sections. Type double-spaced. For instructions on references and figures please refer to the section on original manuscripts.

4. LETTERS TO THE EDITOR Readers are encouraged to write about any topic that relates to cardiology: clinical, scientific, educational, social or economic and may include discussions on material previously printed in the Journal. The International Journal of Cardiology publishes Letters to the Editor as either printed pages or in the on-line correspondence section. On-line letters will have a volume/issue and e-number and will be citable and searchable via Medline. Authors will be informed at the time of acceptance as to the publication format for their letters. Case Reports will only be considered if formatted as a letter.

Letters may include up to 1000 words, 2 figures/tables and 10 references. These should have no abstract and no sub-headings. Type double-spaced. If the letter contains original research findings a short description of methods, results and conclusions is required. Letters reporting data obtained from research conducted in human subjects must include a statement of assurance that (1) informed consent was obtained from each patient and (2) the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. Letters reporting experiments using animals must include a statement giving assurance that all animals received humane care and that study protocols comply with the institution's guidelines.

Process of Submission

The International Journal of Cardiology is a fully electronic journal. All manuscripts MUST be submitted via the Internet to the following Elsevier website: <http://www.ees.elsevier.com/ijc/>. DO NOT email the manuscript to the journal or editors.

Author Agreement Form All authors and contributors must submit a form stating their role in the article. This form is available to download directly from the last screen in the submission process. The International Journal of Cardiology requires all authors to sign this form. Articles will not be published until these are received.

Changes to Authorship This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts: Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written

signed confirmation from ALL authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above.

Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed. After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article already published online must follow the same policies as noted above. If accepted, the change will be noted by the publication of a corrigendum.

Preparation of supplementary data International Journal of Cardiology publishes electronic supplementary material to enhance your scientific research presentation, increase transparency, and support scientific integrity. It is required that raw data for figures should be presented, and the author is invited voluntarily to publish in full the detailed dataset of the study. Supplementary files may also include supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips or other helpful items. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>.

Audio Slides The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are available at <http://www.elsevier.com/audioslides>. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Language Editing The language of the Journal is English. International Science Editing and Asia Science Editing can provide English language and copyediting services to authors who want to publish in scientific, technical and medical journals and need assistance before they submit their article or, before it is accepted for publication. Authors can contact these services directly: International Science Editing (<http://www.internationalscienceediting.com>) and Asia Science Editing (<http://www.asiascienceediting.com>) or, for more information about language editing services, please contact authorsupport@elsevier.com who will be happy to deal with any questions.

Page charges

Page Charges will not be levied.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Conflict of interest statements for authors

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

The International Journal of Cardiology requires full disclosure of all potential conflicts of interest. Please download the disclosure from the submission site, <http://ees.elsevier.com/ijc/default.asp> at the 'Attach Files' stage of manuscript submission

Potential Conflicts of Interest Related to Individual Authors' Commitments When authors submit a manuscript, whether an article or a letter, they are responsible for disclosing all financial and personal relationships that might bias their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist.

Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500

words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram can be found on <http://www.consort-statement.org>.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. More information about this can be found here: <http://www.elsevier.com/authors/article-transfer-service>.

Copyright

This journal offers authors a choice in publishing their research: Open access and Subscription.

For subscription articles

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

For open access articles

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for more information see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>). Permitted reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license (see <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>).

Retained author rights

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights. For more information on author rights for:

Subscription articles please see <http://www.elsevier.com/journal-authors/author-rights-and-responsibilities>.

Open access articles please see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- An open access publication fee is payable by authors or their research funder

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our access programs (<http://www.elsevier.com/access>)
- No open access publication fee

All articles published open access will be immediately and permanently free for everyone to read and download. Permitted reuse is defined by your choice of one of the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC BY-NC-SA): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, to create extracts, abstracts and other revised versions, adaptations or derivative works of or from an article (such as a translation), to include in a collective work (such as an anthology), to text and data mine the article, as long as they credit the author(s), do not represent the author as endorsing their adaptation of the article, do not modify the article in such a way as to damage the author's honor or reputation, and license their new adaptations or creations under identical terms (CC BY-NC-SA).

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier has established agreements with funding bodies, <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. This ensures authors can comply with funding body open access requirements, including specific user licenses, such as CC BY. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. If you need to comply with your funding body policy, you can apply for the CC BY license after your manuscript is accepted for publication.

To provide open access, this journal has a publication fee which needs to be met by the authors or their research funders for each article published open access.

Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.

The open access publication fee for this journal is **USD 3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<http://support.elsevier.com>) for more information.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the *Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals*, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/ijc>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: [Illustration Service](#).

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). See <http://www.elsevier.com/highlights> for examples.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 50 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)

- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

AFTER ACCEPTANCE

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Proofs will be sent to the authors to be carefully checked for printer's errors. Changes or additions to the edited manuscript cannot be allowed at this stage. Corrected proofs should be returned to the publisher within 2 days of receipt.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a personalized link providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). This link can also be used for sharing via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).

AUTHOR INQUIRIES

You can track your submitted article at http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/. You can track your accepted article at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You are also welcome to contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.

© Copyright 2014 Elsevier | <http://www.elsevier.com>