



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIÚBA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA APLICAÇÃO
DA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR SOBRE
A HEMODINÂMICA DE MEMBROS INFERIORES E
SOBRE A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SISTÊMICA EM
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia e
Medicina Translacional.

Orientador: Professor Doutor Marcone Lima Sobreira

Botucatu

2022

JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIÚBA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA
APLICAÇÃO DA ELETROESTIMULAÇÃO
NEUROMUSCULAR SOBRE A HEMODINÂMICA
DE MEMBROS INFERIORES E SOBRE A
ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SISTÊMICA EM
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador: Professor Doutor Marcone Lima Sobreira

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Mariúba, Jamil Victor de Oliveira.

Estudo clínico randomizado da aplicação da eletroestimulação neuromuscular sobre a hemodinâmica de membros inferiores e sobre a atividade fibrinolítica sistêmica em indivíduos saudáveis / Jamil Victor de Oliveira Mariúba. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marcone Lima Sobreira

Capes: 40102041

1. Doença arterial periférica. 2. Estimulação elétrica nervosa transcutânea. 3. Insuficiência venosa. 4. Trombose venosa.

Palavras-chave: Doença arterial periférica; Estimulação elétrica nervosa transcutânea; Insuficiência venosa; Trombose venosa.

RESUMO

ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA APLICAÇÃO DA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DA PANTURRILHA SOBRE A HEMODINÂMICA DE MEMBROS INFERIORES E SOBRE A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

A prevalência das doenças vasculares periféricas está em ascensão, principalmente devido ao aumento de seus fatores de risco, como o envelhecimento da população, sendo as três com maior significado clínico a doença aterosclerótica obstrutiva periférica (DAOP), a insuficiência venosa crônica (IVC) e o tromboembolismo venoso (TEV). O exercício físico muscular é um estímulo ao desenvolvimento circulatório. Mas nem sempre ele é possível.

Foi realizado um estudo clínico, intervencionista, prospectivo, unicêntrico, randomizado, unicego para avaliar o efeito da eletroestimulação neuromuscular em 10 indivíduos saudáveis, em que houve aumento da velocidade de fluxo sanguíneo arterial e venoso de membros inferiores, aumento do volume de fluxo venoso da veia poplítea, aumento do diâmetro dos vasos femorais e poplíteos de indivíduos saudáveis e aumento não significativo do ativador do plasminogênio tecidual. Também se demonstrou os efeitos sistêmicos da EENM, na ausência de eventos adversos e desconforto significativo.

Palavras-chave:

Trombose venosa, doença arterial periférica, insuficiência venosa, estimulação elétrica nervosa transcutânea.

ABSTRACT

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF CALF NEUROMUSCULAR ELECTROSTIMULATION APPLICATION ON LOWER LIMBS HEMODYNAMICS AND ON SYSTEMIC FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN HEALTHY INDIVIDUALS

The prevalence of peripheral vascular diseases is on the rise, mainly due to the increase in their risk factors, such as the population aging, with the three most clinically significant being peripheral obstructive atherosclerotic disease, chronic venous insufficiency and venous thromboembolism (VTE). Muscular physical exercise is a stimulus to circulatory development. But it is not always possible.

A clinical, interventional, prospective, single-center, randomized, single-blind study was carried out to evaluate the effect of neuromuscular electricostimulation in 10 healthy individuals, in which there was an increase in arterial and venous blood flow velocity of the lower limbs, an increase in the volume of venous flow from the popliteal vein, increased diameter of femoral and popliteal vessels in healthy subjects, and non-significant increase in tissue plasminogen activator. The systemic effects of NMES were also demonstrated, in the absence of adverse events and significant discomfort.

Key words:

Venous thrombosis, peripheral arterial disease, venous insufficiency, transcutaneous electrical nerve stimulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Neurodyn™ II	34
Figura 2	Distribuições testadas pelos métodos de Friedman. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento, para o inibidor do ativador ou o ativador do plasminogênio. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelo método Friedman, relativas ao inibidor ou o ativador do plasminogênio	48
Figura 3	Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; volume dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas ao volume de fluxo para cada vaso.	50
Figura 4	Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman para o diâmetro dos vasos. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; volume dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas ao diâmetro cada vaso.	52
Figura 5	Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman para a velocidade de fluxo. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; velocidade dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas à velocidade de fluxo para cada vaso.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Risco absoluto de TVP em pacientes internados sem profilaxia para TEV, por área.	16
Tabela 2	Configuração da padronização da eletroestimulação utilizada no estudo.	34
Tabela 3	Prevalência doença aterosclerótica obstrutiva periférica e da insuficiência venosa crônica com úlcera e incidência do tromboembolismo venoso (população geral).	36
Tabela 4	Variação da atividade e da absorbância do inibidor do ativador do plasminogênio, comparados ao momento M1.	46
Tabela 5	Variação da atividade e da absorbância do ativador do plasminogênio, comparados ao momento M1.	46
Tabela 6	Apresentação das significâncias das distribuições - o teste Friedman o ativador do plasminogênio e o inibidor do ativador do plasminogênio. *Significância a 5% (p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.	47
Tabela 7	Apresentação das significâncias das distribuições para os testes de Wilcoxon e Friedman para o diâmetro do vaso. *Significância a 5%(p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.	49
Tabela 8	Apresentação das significâncias das distribuições para os testes de Wilcoxon e Friedman para a velocidade de fluxo. *Significância a 5%(p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Score de tolerabilidade	32
----------	-------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPI	Compressão pneumática intermitente
DAOP	Doença aterosclerótica obstrutiva periférica
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
EEMP	Estimulação elétrica muscular percutânea
EENM	Eletroestimulação neuromuscular
FES	<i>Functional Electrical Stimulation</i>
Hz	Hertz
ICH	Conferência Internacional para Harmonização
IFCC	Federação Internacional de Química Clínica
IL	<i>Instrumentary Laboratory</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IVC	Insuficiência venosa crônica
Kg	Quilograma
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
m	Metro
mmHg	Milímetros de mercúrio
nm	Nanômetros
NMES	<i>Neuromuscular electrical stimulation</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
O ₂	Oxigênio
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PAI-2	Inibidor do ativador do plasminogênio-2
pNA	Paranitroanilina
Sk	Estreptoquinase
SPIRIT	<i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
SVS	Sociedade americana de cirurgia vascular
TENS	<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso

t-PA	Ativador do plasminogênio tecidual
TVP	Trombose venosa profunda
VTE	<i>Venous thromboembolism</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 DAOP	14
1.2 IVC	15
1.3 TEV	15
2 CONTEXTO DAS OPÇÕES DE TRATAMENTO CLÍNICO	17
2.1 A TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA	17
2.1.1 O exercício físico e seu significado na DAOP e na IVC	17
2.1.2 Compressão pneumática intermitente	18
2.1.3 A terapia elétrica	21
2.1.3.1 Estimulação elétrica muscular percutânea	21
2.1.3.2 Eletroestimulação neuromuscular	22
2.1.3.3 Uso no território arterial	23
2.1.3.4 Território venoso	23
2.1.3.4.1 Profilaxia de TEV	24
2.1.3.4.2 Na IVC	25
2.1.3.5 Uso de terapias combinadas - elastocompressão e EENM	25
2.1.3.6 Atuação sobre o sistema fibrinolítico	26
2.1.3.7 Dispositivo Geko™	26
2.1.4 Lacunas	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29

4.2O EXPERIMENTO	32
4.2.1Desfechos	35
4.2.2Amostra	36
4.2.3 Recrutamento	36
4.2.4Geração da sequência de experimento (randomização)	37
4.2.5Mecanismo de cegamento do estudo	37
4.2.6Implementação	37
4.2.7Fim do cegamento de emergência	37
4.2.8Método de coleta de dados	38
4.2.9Manejo de dados	38
4.2.10Eventos adversos	38
4.2.11Riscos	39
4.2.12Mudanças de protocolo durante a pesquisa	39
4.2.13Consentimento	39
4.2.14Estudos auxiliares	40
4.2.15Confidencialidade	40
4.2.16Gerenciamento e arquivamento dos dados	40
4.2.17Declaração de interesse	40
4.2.18Acesso aos dados	40
4.2.19Cuidados Auxiliares e Pós-experimentais	41
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
6. RESULTADOS	43
6.1 INIBIDOR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO	43
6.2 ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO	43

6.3 VOLUME DE FLUXO	44
6.4 DIÂMETRO DOS VASOS	44
6.4.1 Diâmetro da artéria femoral	44
6.4.2 Diâmetro da veia femoral	44
6.4.3 Diâmetro da artéria poplítea	44
6.4.4 Diâmetro da veia poplítea	45
6.5 VELOCIDADE DE FLUXO	45
6.5.1 Velocidade de fluxo da artéria femoral	45
6.5.2 Velocidade de fluxo da veia femoral	45
7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	46
8 DISCUSSÃO	55
8.1 RACIONAL DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	55
8.2 RACIONAL DAS AVALIAÇÕES SOBRE O SISTEMA FIBRINOLÍTICO	57
8.3 EXAMES LABORATORIAIS	58
8.3.1 Técnica global	59
8.3.2 Potencial fibrinolítico	59
8.3.3 Dosagem funcional	59
8.3.4 Dosagem do PAI-1	59
8.3.5 Dosagem do ativador do plasminogênio tecidual	60
8.3.6 Dispositivo analisador – ACL TOP 500	60
8.3.6.1 Princípio de operação	60
8.3.6.1.1 Medições cromogênicas (absorbância)	60
8.4 EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS	61
8.5 RACIONAL DA CONFIGURAÇÃO DO APARELHO DE EENM	61

8.6 RACIONAL DO POSICIONAMENTO E DA FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÕES	63
8.6.1 Por que os pés no mesmo nível do quadril?	63
8.6.2 Porque avaliações com 0, 120 e 240 minutos após a estimulação?	64
8.7 MANEJO DO CONFORTO	65
8.8 EFEITOS SOBRE O FLUXO SANGUÍNEO	66
8.8.1 Sobre o diâmetro dos vasos	66
8.8.2 Sobre as velocidades de fluxo	66
8.8.3 Sobre o volume de fluxo	66
8.8.4 Efeitos sobre o sistema fibrinolítico	67
8.8.5 Efeito sistêmico sobre fluxo sanguíneo de membros inferiores	67
8.8.6 Segurança e tolerabilidade	67
8.8.7 Hipóteses e perspectivas futuras	67
8.8.8 Limitações do estudo	68
9 CONCLUSÃO	69
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	82

ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA APLICAÇÃO DA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DA PANTURRILHA SOBRE A HEMODINÂMICA DE MEMBROS INFERIORES E SOBRE A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

1 INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças vasculares periféricas está em ascensão, principalmente devido ao aumento dos seus fatores de risco, como o envelhecimento da população (HARRIS; DRYJSKI, 2017).

As três mais prevalentes, com significado clínico, são a doença aterosclerótica obstrutiva periférica (DAOP), a insuficiência venosa crônica (IVC) e o tromboembolismo venoso (TEV).

1.1 DAOP

A prevalência mundial da DAOP é de 3 a 12%, estimados, em 2010, em 202 milhões de pessoas. Na Europa e na América do Norte, cerca de 27 milhões de indivíduos são afetados, com, aproximadamente, 413 mil internações atribuídas, anualmente, à DAOP (HARRIS; DRYJSKI, 2017).

A maioria dos indivíduos com DAOP (70%) vive em regiões de baixa e média renda do mundo, o que inclui 55 milhões de pessoas no sudeste da Ásia e 46 milhões na região do Pacífico Ocidental (HARRIS; DRYJSKI, 2017).

O número de pessoas com DAOP aumentou 29% em regiões de baixa e média renda e 13 por cento em regiões de alta renda, de 2000 a 2010, em comparação com a década anterior (HARRIS; DRYJSKI, 2017).

As manifestações clínicas do DAOP dependem da localização e da gravidade da estenose ou oclusão arterial e variam desde assintomáticos ou com dor leve para a atividade (por exemplo, claudicação intermitente dos músculos da panturrilha ao caminhar) até isquemia ameaçadora dos membros. A maioria dos pacientes com DAOP assintomática tem um curso benigno; no entanto, manifestações clínicas podem se desenvolver ou progredir de forma rápida e imprevisível naqueles com DAOP que

continuam a fumar ou com diabetes concomitante ou insuficiência renal (HARRIS; DRYJSKI, 2017).

1.2 IVC

A prevalência de IVC mostra valores de até 80% na forma de telangectasias (a forma mais branda com alteração ao exame físico), a valores de 20 a 64%, para a presença de veias varicosas. Para os estágios mais avançados da doença venosa, os pacientes com edema e alterações de pele parecem ser cerca de 5% da população, e, com a prevalência dos estágios finais da IVC, de úlcera ativa ou cicatrizada, estimada em 1 a 2% da população em geral (WITTENS et al., 2015).

1.3 TEV

Vários estudos longitudinais revelaram uma incidência de 1 em 1000 de TEV na população em geral, por ano, com base dos casos diagnosticados. Isto se traduz, em um exemplo dos Estados Unidos, em mais de 300.000 americanos/ano. No entanto, outros estudos demonstraram que, para cada caso identificado com precisão, pode haver 2 ou 3 mais que não são reconhecidos. Embora a incidência geral da doença possa não ser definitivamente conhecida, já se sabe que mais de 100.000 americanos morrem todos os anos de TEV. Se colocarmos isto no contexto de outras causas de morte, mais pessoas morrem anualmente de TEV do que de câncer de mama, acidentes de trânsito, e AIDS, combinados, naquele país (RATHBUN, 2009).

Nos pacientes internados, sem qualquer profilaxia, a incidência de trombose venosa profunda (TVP) confirmada objetivamente é muito maior. Conforme *guideline* de 2004, o risco absoluto de TVP nestes pacientes varia conforme a especialidade, conforme visto na tabela 1. (GEERTS et al., 2004)

Um quarto a um terço desses trombos se desenvolve em veias profundas proximais. Estes são muito mais propensos a produzirem sintomas e a resultarem em tromboembolismo pulmonar (TEP).

O TEP causa, aproximadamente, 10% das mortes hospitalares (GEERTS et al., 2004).

Para aqueles que sobrevivem, o TEV confere morbidade. Até 40% dos pacientes podem sofrer um evento recorrente, nos primeiros 10 anos após o diagnóstico, apesar do tratamento clínico inicial efetivo de anticoagulação, o que acaba por fazer com que eles necessitem de terapia vitalícia com anticoagulantes (GEERTS et al., 2004). E mesmo com o empenho feito, estes números se mantiveram com o tempo e foram reconfirmados na atualização deste *guideline* de 2016 (KEARON et al., 2016).

Tabela 1. Risco absoluto de TVP em pacientes internados sem profilaxia para TEV, por área.

Área	Risco absoluto de TVP
Pacientes clínicos	10-20%
Cirurgia geral	15-40%
Cirurgia oncológica maior	15-40%
Cirurgia urológica maior	15-40%
Neurocirurgia	15-40%
Acidente vascular encefálico	20-50%
Artroplastias de quadril e joelho, cirurgia de fratura de quadril	40-60%
Trauma maior	40-80%
Trauma raquimedular	60-80%
Pacientes em cuidados críticos	10-80%

Fonte: GEERTS et al., 2004.

O TEV também tem manifestações crônicas, conhecidas por síndrome pós-trombótica. Mais de um terço daqueles com TVP podem desenvolvê-la, o que leva a dor nas pernas, edema, veias varicosas, alterações de pele e úlceras venosas. Atualmente, poucas terapias são disponíveis para esses pacientes, que sofrem qualidade de vida marcadamente reduzida (RATHBUN, 2009).

2 CONTEXTO DAS OPÇÕES DE TRATAMENTO CLÍNICO

A abordagem terapêutica para pacientes com doenças vasculares inclui dois aspectos. O primeiro seria a abordagem sintomática e o segundo é clínico e relacionado ao aumento de risco de qualquer evento cardiovascular. A prevenção destes eventos é da maior importância. A educação terapêutica deve incluir a terapia farmacológica otimizada, bem como medidas não farmacológicas (PADBERG; JOHNSTON; SISTO, 2004).

Noumairi et al. (2021) citaram os objetivos principais do tratamento clínico das doenças vasculares:

- a) A cessação do tabagismo,
- b) Atividade física prolongada,
- c) A dieta mediterrânea
- d) Observação de terapias farmacológicas.

E, com eles, deve-se incluir o controle do peso (PADBERG; JOHNSTON; SISTO, 2004).

2.1 A TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

2.1.1 O exercício físico e seu significado na DAOP e na IVC

O exercício físico muscular é um estímulo ao desenvolvimento circulatório, já demonstrado em revisão de Lauret et al. (2014). E para os pacientes com DAOP, ele entra dentro dos procedimentos de reabilitação, como uma terapia de primeira linha e consistem em exercícios supervisionados com treinamento e educação terapêutica. Os benefícios comprovados são significativos, com melhora da distância percorrida sem dor, o estado funcional e a qualidade de vida; reduzi fatores de risco cardiovascular e a mortalidade. Recomenda-se pelo menos três sessões semanais durante 3 meses (NOUMAIRI et al., 2021).

Os exercícios de condicionamento (treinamento global e treinamento de resistência de membros inferiores) são adaptados pela avaliação preliminar da capacidade de caminhada (teste de caminhada livre, testes de esteira e/ou teste de caminhada de 6

minutos) e da tolerância cardíaca (testes de esforço máximo). Então, a carga de trabalho do exercício é melhorada progressivamente (NOUMAIRI et al., 2021).

A pouca adesão dos pacientes com DAOP é frequentemente um obstáculo para as necessidades educacionais. Os pacientes crônicos com limitações funcionais importantes e fatores de risco não verificados são preferencialmente inscritos em tais programas. Quando uma revascularização é discutida, a reabilitação também pode servir como tentativa de tratamento. Apesar de sua eficácia, a reabilitação ainda é pouco utilizada na prática clínica e deve ser promovida (NOUMAIRI et al., 2021).

No território venoso, foi demonstrado por Padberg, Johnston e Sisto (2004), que a função da bomba muscular da panturrilha e sua força muscular melhoraram após um programa de exercícios estruturados de 6 meses.

O condicionamento físico direcionado para a musculatura da panturrilha pode ser benéfico para pacientes com ou sem opções alternativas de tratamento para IVC grave (PADBERG; JOHNSTON; SISTO, 2004).

Mas nem sempre caminhar é possível. Uma revisão da Cochrane mostrou que poucos estudos foram encontrados e não há evidência clara que diferencie entre a caminhada supervisionada de formas alternativas de exercício, como ciclismo, ciclismo com uso de extremidade superior e treinamento de força. O resultado sugere que formas alternativas de exercícios podem ser úteis quando a caminhada supervisionada não é uma opção para o paciente (LAURET et al., 2014).

Além dos efeitos sobre a hemodinâmica arterial e venosa, o exercício também atua sobre o sistema fibrinolítico. Já se sabe desde 1968, quando um interessante estudo clássico já mostrou que o exercício físico aumenta significativamente também a fibrinólise, principalmente por causa do aumento da ativação do plasminogênio. Neste estudo, o exercício também causou aumentos do fator VIII de duas a quatro vezes os valores de repouso (COHEN et al., 1968).

2.1.2 Compressão pneumática intermitente

Landis e Gibbon (1933) já descreveram há muitos anos o uso da compressão pneumática intermitente (CPI) com intuito terapêutico vascular.

Uma revisão de 2004 levantou o que foi publicado entre 1970 e 2002 e mostrou que, naquela época, todos os principais tipos de sistemas de compressão intermitente eram

eficientes em esvaziar as veias profundas do membro inferior e prevenir estase (MORRIS; WOODCOCK, 2004).

Desde 2006, o guideline do *American College of Chest Physicians* já traz a compressão pneumática intermitente como opção em variados cenários (GOULD et al., 2012).

O mecanismo biomecânico da CPI, sugerido por Chen et al. (2001), é:

a) nos vasos, nas células endoteliais, causa aumento da síntese de óxido nítrico, de prostaciclina e de ativador tecidual do plasminogênio, com diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio.

b) nos músculos, o aumento da contração causa queda da pressão venosa, aumento do fluxo arterial, o que causa o aumento o gradiente arteriovenoso e diminuindo a estase.

b) no subcutâneo, leva ao aumento do retorno do líquido intersticial para a circulação.

Para a IVC, Delis et al. (2000) demonstraram que a CPI, quando aplicada entre 120 e 140 milímetros de mercúrio (mmHg), em uma frequência de 3 a 4 impulsos por minuto e com intervalo de 1 segundo, causou o melhor estímulo na circulação venosa.

Para a DAOP, outro estudo de Delis et al. (2001), com pacientes normais, claudicantes e em pós-operatório de enxerto vascular, mostrou que compressão pneumática aplicada na coxa, combinada ou não com a aplicada na panturrilha, gera aumento do fluxo arterial em enxertos autólogos.

Um estudo de Labropoulos et al. (2005) mostrou que a CPI causa um aumento de fluxo arterial, tendo sido quantificado que aumenta o fluxo axial, muscular e colateral, além do fluxo na pele em pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.

CPI também pode ser usada como um complemento para o tratamento de feridas em pacientes com isquemia crítica de membro inferior e aumenta a probabilidade de cicatrização destas feridas e o salvamento do membro (KAVROS et al., 2008).

Um estudo mais recente com o uso da CPI, de Sultan, et al. (2011), mostrou, objetivamente e de forma significativa, que a pressão no hálux aumenta de 39,9 para 55,42 mmHg, com uma média de diferença, nesta pressão, de 15,49 mmHg. O aumento de velocidade de fluxo na artéria poplítea aumentou de 35,44 para 55,91 centímetros por segundo (cm/s), com média de diferença de 20,47 cm/s.

Nesse estudo, com pacientes com isquemia crítica de membro inadequados para intervenção, os desfechos primários foram salvamento de membro e mortalidade em 30 dias, e os desfechos secundários foram os resultados hemodinâmicos (aumento do fluxo

na artéria poplítea e pressão do dedo do pé) e cicatrização da úlcera. Concluiu-se que esta terapia é uma solução econômica e clinicamente eficaz em pacientes sem opção de revascularização (SULTAN et al., 2011).

No que diz respeito a revisões sistemáticas, uma feita por Moran et al. (2014) mostrou salvamento de membro e cicatrização de lesão com *odds ratio* (OR) 7.00, e intervalo de confiança (IC) 95% 1,82 até 26.89, favorável ao uso da CPI. Mostrou melhorar, de forma estatisticamente significativo, as distâncias de claudicação e a qualidade de vida.

Em 2016, uma outra revisão mostrou que em pacientes com isquemia crítica de membro inferior a CPI reduziu a dor em repouso em 40–100% e foi associado a taxas de cicatrização de úlceras de 26%. CPI teve uma taxa de salvamento precoce de membro de 58-83% em 1 a 3 meses, e 58-94% em 1,5 a 3,5 anos (WILLIAMS et al., 2016).

Para o TEV, em estudo de 2004, a CPI plantar se mostrou útil para profilaxia de tromboembolismo por ativação da fibrinólise, bem como inibição de estase sanguínea. Ela pode ativar a fibrinólise sem alterações na coagulabilidade e ativação plaquetária (KOHRO et al., 2005).

Já em 2005, um estudo mostrou que a CPI reduziu o risco de TVP aguda em 60% entre os pacientes cirúrgicos (URBANKOVA et al., 2005).

Uma revisão sistemática, feita por Pavon et al. (2016), que pesquisou a eficácia comparativa de dois dispositivos de CPI para desfechos selecionados (mortalidade, tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda sintomática ou assintomática, sangramento importante, facilidade de uso e aderência) em pacientes em pós-operatório, mostrou que os dispositivos de CPI foram comparáveis à anticoagulação para os principais desfechos clínicos. Mas dados limitados sugeriram que o uso concomitante de anticoagulação com CPI pode diminuir ainda mais o risco de TEV, em comparação com a anticoagulação isolada, e que CPI em comparação com a anticoagulação poderia reduzir o risco de sangramento importante.

Mas, Arabi et al. (2019), em um estudo clínico randomizado, entre pacientes gravemente enfermos que estavam recebendo trombopprofilaxia farmacológica, mostrou um resultado conflitante, onde a compressão pneumática intermitente adjuvante não resultou em uma redução significativa da incidência de trombose venosa profunda de membro inferior proximal do que a trombopprofilaxia farmacológica sozinha.

2.1.3 A terapia elétrica

A terapia de primeira linha para claudicantes geralmente inclui programas de exercícios supervisionados a fim de tentar melhorar as distâncias de caminhada. No entanto, os exercícios apresentam várias barreiras e podem ser contraindicados em certas condições (ELLUL; GATT, 2016). Neste cenário surgiu a opção da terapia elétrica.

Em 1970, já havia sido sugerido, em um estudo prospectivo de prevenção de trombose venosa profunda, em 110 pacientes submetidos à grande cirurgia, que a estimulação elétrica dos músculos da panturrilha é simples e eficaz (BROWSE; NEGUS, 1970).

Outro estudo, de 1974, ao estudar a eletroconvulsoterapia, mostrou que houve um grande aumento no nível sanguíneo de catecolaminas (noradrenalina/adrenalina), de fator VIII e de ativador do plasminogênio, e concluiu que as catecolaminas provavelmente não são responsáveis pela liberação do ativador do plasminogênio durante condições estressantes. E, pelo contrário, uma mediação adrenérgica para o concomitante aumento do fator VIII é altamente provável. (PINA-CABRAL; RODRIGUES, 1974).

2.1.3.1 Estimulação elétrica muscular percutânea

Na estimulação elétrica muscular percutânea (EEMP), a musculatura é estimulada também através de eletrodos colocados na pele, mas sem a estimulação neurológica (EVANS et al., 2016).

As evidências iniciais foram favoráveis. Currier, Petrilli e Threlkeld (1986) já haviam demonstrado benefícios com o uso da EEMP.

Em 1997, um estudo mostrou que a EEMP contínua, que induz contrações, aplicadas nos membros inferiores (coxa e perna), podem melhorar a circulação da perna, induzindo o funcionamento da bomba muscular fisiológica. Isso levaria a uma melhora da circulação venosa e redução da estase de sangue durante procedimentos cirúrgicos. Esta técnica poderia oferecer maior proteção contra TVP e EP durante cirurgias do que a CPI comumente utilizada (FAGHRI et al., 1997).

Mas, em 2005, um estudo mostrou que, em pacientes com trauma que foram admitidos em uma unidade de cuidados intensivos e tinham uma contraindicação para heparinização profilática, não houve diferença na velocidade de fluxo venoso ou no diâmetro dos vasos entre um grupo submetido à EEMP e o controle. Concluíram que a

EEMP não foi eficaz na redução das taxas de TVP em pacientes com traumas graves (VELMAHOS et al., 2005).

Em 2016, um estudo mostrou que a EEMP melhorou, de forma significativa, a capacidade máxima de caminhada em claudicantes com diabetes tipo 2, o que leva a considerar esta abordagem terapêutica em pacientes com tolerância ao exercício diminuída ou como uma modalidade de tratamento adjuvante (ELLUL; GATT, 2016).

A partir de 2016, evidências apoiam que a EEMP aumenta os parâmetros hemodinâmicos de forma significativa, local e sistemicamente. É limitado pelo conforto e há variabilidade na resposta individual (EVANS et al., 2016).

2.1.3.2 Eletroestimulação neuromuscular

Uma outra forma de aumentar o fluxo arterial e venoso é pela estimulação elétrica dos nervos dos membros inferiores, chamada de eletroestimulação neuromuscular (EENM) (JAWAD et al., 2014).

Este método se refere à aplicação de pulsos de corrente elétrica, fornecidos através de eletrodos de superfície, para acionar a geração de um potencial de ação neural e induzir uma contração muscular (BRODERICK et al., 2010).

Desta forma, utiliza-se uma corrente bem menor que a estimulação muscular percutânea direta, o que leva a menos desconforto e menor chance de eventos adversos, como queimaduras (WILLIAMS; MOORE; DAVIES, 2014).

Loubser et al. (1988) mostraram os efeitos da EENM unilateral de baixa frequência sobre a circulação na pele das extremidades inferiores de oito indivíduos com doença vascular periférica e oito indivíduos de controle com vasculatura periférica normal. Seus resultados demonstraram que a EENM de baixa frequência produz vasodilatação cutânea regional em indivíduos com doença vascular periférica.

Em 2014, foi demonstrado que um dispositivo de EENM foi até mais efetivo no aumento do fluxo venoso, arterial e velocidade do sangue microcirculatório que a CPI (JAWAD et al., 2014).

2.1.3.3 Uso no território arterial

A EENM pode ser usada como forma de exercício muscular, o que poderia levar ao desenvolvimento de circulação colateral.

Ao considerarem que a contração muscular poderia ser comparada à CPI, em 2001, Pršern-štrukelj e Poredoš avaliaram a influência da eletroestimulação na circulação do membro inferior remanescente de pacientes amputados, com doença arterial. O estudo comparou 50 pacientes em um centro de reabilitação, onde estavam para obter uma perna protética e aprender a andar, divididos em dois grupos: o primeiro, com 25 pacientes, houve a aplicação de um com programa padrão de exercícios isoladamente, e, em um segundo grupo, com 25 pacientes, houve aplicação dos mesmos exercícios, adicionada a eletroestimulação do músculo gastrocnêmio. A capacidade do membro em realizar os trabalhos aumentou significativamente durante o tratamento no grupo da eletroestimulação (PRŠERN-ŠTRUKELJ; POREDOŠ, 2002).

Este estudo citado foi o primeiro a comparar os efeitos do pré-exercício com a variedade de estimulação chamada *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) na distância de caminhada em pacientes com DAOP comparado a um controle. Eles destacaram como descobertas de que a EENM não prejudicou pacientes com DAOP e aumentou a distância de caminhada. A EENM imediatamente antes de caminhar poderia atrasar o início da dor e aumentaria a distância percorrida, com uma EENM de 10 hertz (Hz) sendo a frequência mais eficaz neste estudo (PRŠERN-ŠTRUKELJ, POREDOŠ, 2002).

Há um estudo em andamento chamado TENS-PAD, que é um ensaio clínico randomizado que usa a EENM como técnica adjuvante para melhorar a função vascular no tratamento da DAOP. Se os resultados forem confirmados, será mais um embasamento para o uso da EENM no atendimento em centros de reabilitação cardiovascular (BESNIER et al., 2017).

2.1.3.4 Território venoso

Já no território venoso, o uso da EENM pode ser usado na profilaxia de TVP, no tratamento da úlcera venosa e da síndrome pós-trombótica (OJIMA et al., 2017).

2.1.3.4.1 Profilaxia de TEV

A tríade de Virchow, que desde 1856, nos fornece um subsídio para o entendimento do porquê um trombo se forma dentro da corrente circulatória, prevê que, para que seja quebrada a hemostasia, há a necessidade da hipercoagulabilidade, a disfunção endotelial e a estase sanguínea (VIRCHOW, 1856).

A EENM, inicialmente, poderia reduzir a incidência de TEV ao acelerar o fluxo venoso (OJIMA et al., 2017).

Um importante trabalho inicial de Griffin et al. (2010) estudou a EENM em 24 voluntários e concluiu que a EENM é um método eficaz de ativar a bomba muscular da panturrilha. Melhorias na velocidade do sangue poplíteo e volume de fluxo poderiam ser fatores-chave na prevenção de estase venosa e TVP.

Um estudo de 2013 mostrou que a EENM produz uma resposta hemodinâmica benéfica em pacientes no período pós-operatório inicial após cirurgia ortopédica. Este grupo de pacientes considerou tolerável longos períodos de EENM da panturrilha (BRODERICK et al., 2013).

Um estudo russo de 2014, com um dispositivo chamado Veinoplus®, demonstrou que a adição de EENM por mais de 100 minutos por dia (mais de 5 sessões) associado à elastocompressão e heparina de baixo peso molecular diminuiu a incidência de TVP em pacientes de alto risco (2,5% no grupo submetido à EENM e 25% no grupo de controle) e, além disso, o uso da EENM em pacientes com TVP de panturrilha não aumenta a taxa de TEP (LOBASTOV et al., 2014).

Em 2015, outro estudo demonstrou que a capacidade de aumentar fluxo venoso e arterial de outro dispositivo de EENM, chamado Geko™, era superior ao da CPI (WILLIAMS; MOORE; DAVIES, 2014).

Em janeiro de 2017, houve o primeiro relato que mostrou o aumento do fluxo venoso nos membros inferiores durante o uso de EENM na panturrilha e na coxa, em pacientes na UTI, com avaliação por ultrassonografia (USG), e mostrou-se que o uso da EENM aumentou o volume de fluxo e o pico da velocidade venosa nas veias femoral e poplíteia (OJIMA et al., 2017).

2.1.3.4.2 Na IVC

No tratamento da insuficiência venosa crônica grave (pós-trombótica ou não), com úlcera venosa, há a necessidade de combate à hipertensão venosa, seu principal mecanismo fisiopatológico. A fim de se tentar seu controle, a elastocompressão é usada. As formas mais comuns de compressão terapêutica das pernas são meias elásticas, incluindo calças, não-elásticas e bandagens elásticas (alongamento curto e longo) e CPI (WITTENS et al., 2015).

Uma evidência de Moloney et al. (2006), mostrou que o uso da EENM em pacientes com insuficiência venosa crônica com úlcera e uso de curativos compressivos causou elevação significativa do fluxo venoso, o que pode levantar a hipótese de que o seu uso possa facilitar ou acelerar a cicatrização deste tipo de lesão.

Broderick et al. (2014) já haviam demonstrado que a EENM resultou em volumes ejetados maiores em comparação com a CPI (3 vezes maior do que a CPI no pé e 1,7 vez maior que a CPI na panturrilha) esvaziando de forma mais eficaz as veias e os sinusóides soleares. Este é um achado importante, pois a TVP ocorre predominantemente nestes locais.

A EENM é silenciosa e portátil e, portanto, não sofre muitos das questões associadas à CPI. O trabalho de Broderick et al. (2014) apóia a potencial aplicação de EENM em ambientes hospitalares e domiciliares, onde o risco de formação de TVP seja alta (BRODERICK et al., 2014).

Uma revisão sistemática de Hajibandeh et al. (2015), concluiu que a EENM aumenta o fluxo venoso e é bem tolerada.

2.1.3.5 Uso de terapias combinadas - elastocompressão e EENM

Em 2002 foi visto que a EENM poderia ser utilizada associada à meia de compressão. Neste estudo, o maior aumento no pico da velocidade de fluxo venoso ocorreu durante a EENM com o uso de meia de compressão graduada. Uma possível explicação para isto foi que a pressão adicional da meia nos eletrodos poderia ter resultado em maior contato entre os eles e a pele durante EENM, com uma consequente contração mais forte e profunda ocorrendo (LYONS; LEANE; GRACE, 2002).

2.1.3.6 Atuação sobre o sistema fibrinolítico

Pacientes com doença vascular dos membros inferiores estão em um aumento do risco de eventos trombóticos. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) são componentes importantes do sistema fibrinolítico, que é responsável pela lise do coágulo.

Um estudo avaliou se a estimulação do nervo fibular poderia promover fibrinólise em uma coorte de pacientes vasculares. Os pacientes foram aleatoriamente designados para grupos de estimulação (membro ativo receberia a EENM e o passivo seria o contralateral) e de controle. Este estudo concluiu que a estimulação do nervo fibular comum pode aumentar a fibrinólise, diminuindo os níveis plasmáticos de PAI-1 em pacientes com doenças arteriais e venosas de membros inferiores (BARNES; MADDEN; CHETTER, 2016).

2.1.3.7 Dispositivo Geko™

O dispositivo Geko™ é um dispositivo pequeno, descartável e alimentado por bateria interna fabricado pela Firstkind Ltd., High Wycombe, Reino Unido. É autoadesivo e aplicado na parte póstero-lateral do joelho. Este posicionamento permite a integração dos eletrodos para aplicar um estímulo no nervo fibular comum (FIRSTKIND LIMITED, 2021).

Em um estudo de 2010, com este dispositivo, foi visto que a contração dos músculos das pernas aumentou o retorno venoso. Mas é importante notar que este estudo foi feito com 30 participantes sentados em uma poltrona, que simulava um assento de avião de classe econômica (TUCKER et al., 2010).

Outro estudo deste dispositivo, em 2013, foi feito com dez voluntários saudáveis. Foi realizado ultrassonografia *dúplex* da veia femoral superficial e mediu-se o fluxo normal e a área transversal nas posições em pé e supino (com o membro inferior inicialmente horizontal e depois elevado). As medições de fluxo foram repetidas durante a ativação deste estimulador colocado sobre o nervo fibular comum. Os participantes avaliaram o desconforto usando um questionário (pontuação verbal) e uma pontuação índice (escala visual analógica). Durante o uso do dispositivo, notou-se aumento significativo do fluxo de sangue venoso nos membros inferiores e foi bem tolerado, com os participantes relatando apenas um leve desconforto (WARWICK et al., 2013).

Em 2018, foi visto em um estudo que este dispositivo reduziu significativamente o lodo venoso dentro da veia poplítea, independentemente de o sujeito estar em pé ou deitado e se o transdutor do ultrassom avaliou na posição longitudinal ou transversal. A alegação de que se pode reduzir o risco de tromboembolismo venoso por meio de uma redução da lama venosa é uma das justificativas deste dispositivo. No entanto, a relação entre agregação de eritrócitos, estase venosa e risco de tromboembolismo venoso é incerta (LATTIMER et al., 2018).

Em 2014, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) selecionou este dispositivo para avaliação, e convidou o fabricante para apresentar evidências clínicas e econômicas. E concluíram que é importante fornecer opções médicas para pacientes que não são capazes de usar qualquer outra forma de dispositivo ou medicamento para reduzir o risco de TVP e, que neste contexto, o dispositivo pode fornecer uma solução (SUMMERS et al., 2014).

Há em andamento um estudo para avaliação deste dispositivo na cicatrização de úlcera venosa (*ClinicalTrials - Identifier: NCT03396731*). Está na fase de recrutamento de participante, com previsão da data de conclusão primária estimada em janeiro de 2022 (data final de coleta de dados para medida de resultado primário) (HARDING, 2018).

Dentre as aplicações para este dispositivo, um estudo sugeriu que seria uma alternativa segura e bem tolerada comparada às meias de compressão e deveria ser considerado quando se busca reduzir o edema pós-operatório (WAINWRIGHT; BURGESS; MIDDLETON, 2018).

Outro estudo demonstrou que o uso do dispositivo Geko™, após cirurgia infrainguinal de *bypass*, foi eficaz na redução da incidência de edema. Após 6 semanas, a circunferência abaixo do joelho e a quantidade de edema foram menores no grupo estudado (MIFSUD; CASSAR, 2015).

Outro estudo por Bahadori, Immins e Wainwright (2017) mostrou que com o uso da EENM com este dispositivo havia aumento da microcirculação.

O uso deste dispositivo no intraoperatório de artroplastia total do joelho, em um estudo de Izumi et al. (2014), mostrou significativo efeito na prevenção da TVP imediatamente após a cirurgia. A dosagem de D-dímero e complexo de monômero de fibrina solúvel mostrou níveis significativamente mais baixos no exposto à estimulação. A incidência de TVP foi de 11% (cinco casos) no grupo estimulado enquanto foi de 31% (14 casos) no controle. Não houve efeitos adversos relacionados ao uso do

dispositivo. Resultados que sustentam que a ativação da bomba muscular durante a cirurgia evitou não só a estase venosa, mas também a hipercoagulabilidade de sangue.

2.1.4 Lacunas

A terapia elétrica e a EENM se apresentam como ideias promissoras para o arsenal vascular. Mas, após esta revisão, notou-se ausência de dados como:

- a) Avaliação dos efeitos da EENM em indivíduos saudáveis em decúbito dorsal após um período de repouso, já que os estudos sobre o dispositivo Geko™ procuraram demonstrar sua eficácia em situações nas quais a mobilidade e praticidade teriam um peso considerável, como em poltronas de avião.
- b) A avaliação dos efeitos sistêmicos com a ausência de estimulação contralateral foi pouco estudada.
- c) Não houve estudo que demonstrasse restrição de alimentos com propriedades vasoativas que poderiam interferir na dilatação mediada pelo fluxo. É possível que um simples copo de café antes do experimento já possa influenciar o resultado.
- d) Também não houve estudo com restrição etária, visto que a própria idade é um fator que modifica a dilatação mediada pelo fluxo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Os objetivos primários foram de:

- a) Avaliar os efeitos da eletroestimulação neuromuscular sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso em membros inferiores de indivíduos saudáveis.
- b) Avaliar os efeitos sobre o sistema fibrinolítico.
- c) Demonstrar os efeitos sistêmicos da eletroestimulação neuromuscular.

Os objetivos secundários foram de:

- a) avaliar a segurança e tolerabilidade do uso de equipamento eletroestimulador neuromuscular em indivíduos saudáveis.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico, intervencionista, prospectivo, unicêntrico, randomizado, unicego para avaliar o efeito da EENM com o aparelho IBRAMED NEURODYN™ II sobre a hemodinâmica dos membros inferiores e sobre a atividade fibrinolítica sistêmica de 10 indivíduos saudáveis.

O protocolo do experimento e seu termo de consentimento foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e aprovados conforme Parecer número 4.105.940, CAAE 30680120.0.0000.5411 (Apêndice A).

Para a elaboração do projeto de pesquisa foi utilizado como base o protocolo *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) (CHAN et al., 2013).

Para a elaboração do resultado do estudo clínico randomizado foi utilizado como base o protocolo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010).

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os participantes foram 10 pessoas que, inicialmente, consideravam-se saudáveis, convidadas ao acaso. Foram submetidas a uma triagem, no Laboratório Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, momento no qual foram feitos a anamnese e exame físico, com aplicação dos critérios de elegibilidade e apresentação do termo de consentimento.

a) Para serem incluídos, os indivíduos deveriam:

1. Ter idade entre 18 e 40 anos (CELERMAJER et al. 1994);
2. Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
3. Ter índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 34 kg/m² (JORIS; ZEEGERS;

MENSINK, 2014).

b) Os critérios de exclusão foram:

1. Uso de drogas ilícitas nos últimos 12 meses.
2. Uso das seguintes medicações nas últimas 24 horas:

- Medicamentos para cefaleia com efeito vascular, como sumatriptano, derivados do ergot, isomepteno etc.

- Analgésicos como dipirona e paracetamol

- Anti-inflamatórios não esteroides como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco etc.

3. Consumo de alimentos nas últimas 24 horas com conhecido efeito sobre a reatividade vascular, conforme a lista:

a) Café (STEFANELLO et al., 2019; NOGUCHI et al., 2015).

b) Ácido fólico, vitamina C, altas doses de óleo de peixe (SANDERSON et al., 2004).

c) Complementos de vitaminas (WEST, 2001).

d) Frutas e vegetais em grande quantidade como oxicoco (conhecida também por *cranberry*) e toranja (conhecida também por *grapefruit*), beterraba e groselha preta (ZHENG et al., 2017; BLANCH; CLIFTON; KEOGH, 2015).

e) Vinho, chá, cacau e derivados, chocolate e avelã (ADAMO et al., 2017) (KAY; KRIS-ETHERTON; WEST, 2006).

f) Suco naturais de uva e laranja (A HYSON, 2015).

g) Queijo (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009).

h) Probióticos (alimentos com este efeito) (HAYES; TIWARI, 2015).

i) Capsaicina, como a pimenta (YANG et al., 2019; MCCARTY; DINICOLANTONIO; OKEEFE, 2015).

j) Bebidas energéticas (WASSEF; KOHANSIEH; MAKARYUS, 2017).

l) Cerveja (KARATZI et al., 2013).

5. Qualquer doença significativa nas últimas 4 semanas da exposição.

6. Gestação ou lactação.

7. Uso de método anticoncepcional hormonal, incluindo DIU etc., nos últimos 3 meses.

8. Tabagista ativo ou ex-tabagismo nos últimos 12 meses.

9. História de doença arterial obstrutiva periférica (Rutherford 1 a 6) (RUTHERFORD et al., 1997).

10. Índice tornozelo-braço menor que 0,9, definido em anamnese e exame físico (RUTHERFORD et al., 1997).

11. História de insuficiência venosa crônica em membros inferiores (CEAP 2 a 6). (PORTER; MONETA, 1995)

12. Úlcera em membros inferiores.

13. História de tromboembolismo venoso.
14. História de fratura ou presença de implantes metálicos em membros inferiores.
15. Tenham infecção no sítio de implante dos eletrodos.
16. Ter participado de estudo medicamentoso ou de dispositivo médico até 4 semanas antes.
17. Uso de qualquer dispositivo neuro-modulador.
18. Cirurgia 3 meses antes do estudo (como abdominal, ginecológica etc.).
19. Trauma nos membros inferiores que possa impedir a correta eletroestimulação do nervo fibular comum.
20. Uso de marca-passo ou de cardiodesfibrilador implantável.

4.2 O EXPERIMENTO

Na triagem, foram feitos a anamnese e exame físico, com aplicação dos critérios de elegibilidade, apresentação do termo de consentimento, explicação do estudo e o score de tolerabilidade conforme Quadro 1.

Quadro 1 – Score de tolerabilidade

1	Sem sensação de desconforto (além do músculo enrijecer e relaxar).
2	Sensação mínima de desconforto.
3	Leve desconforto.
4	Desconforto moderado.
5	Desconforto grave.

Fonte: JAWAD et al., 2014.

O experimento foi dividido em 6 momentos.

- a) M0 – Posicionamento para repouso
- b) M1 – Momento pré-estimulação;
- c) M2 – Momento da eletroestimulação, com duração de 20 minutos.
- d) M3 – Momento logo após M2;
- e) M4 – 120 minutos após fim de M2;
- f) M5 – 240 minutos após fim de M2.

No momento 0, o participante elegível, chamado de saudável, posicionou-se em um consultório controlado (20-25 graus Celsius, com umidade relativa do ar maior que 20%), sentado, com os pés no mesmo nível do quadril, sendo autorizados flexão do joelho e rotação externa do quadril. Poderia usar *shorts* e deveria ficar sem meias, para adequada medição dos parâmetros. Permaneceu assim, então, por 30 minutos de repouso.

No momento 1, foram feitas as avaliações de base. Estas foram:

1. Medidas de avaliação ultrassonográfica, realizadas com aparelho Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, EUA), pelo mesmo examinador cego, nos vasos femorais e nos vasos poplíteos, bilateralmente, de:

- a) Velocidade de pico: em centímetro por segundo.
- b) Diâmetro do vaso: anteroposterior, em milímetros.
- c) Volume de fluxo: em mililitros por minuto, por cálculo automático do aparelho

de ultrassom.

As aferições foram feitas nos seguintes locais:

- a) Artéria femoral: entre 1 e 2cm acima da bifurcação femoral.
- b) Artéria poplíteia: em sua porção justa-articular.
- c) Veia femoral: entre 1 e 2cm acima da junção safenofemoral.
- d) Veia poplíteia: em sua porção justa-articular, acima da junção safenopoplíteia.

2. Coleta de amostra de sangue para exames laboratoriais de:

- a) Dosagem sérica de ativador tecidual do plasminogênio.
- b) Dosagem sérica de inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1.

Logo antes do início da eletroestimulação, foi novamente explicado ao indivíduo o score de tolerabilidade que seria utilizado, o qual foi utilizado como possível critério de descontinuidade (se pontuar entre 4 e 5 durante a exposição).

Em seguida, no momento 2, houve a eletroestimulação. Esta foi feita através do posicionamento dos eletrodos com auxílio de cinta e gel transdutor na pele da parte posterior e proximal da perna. Foram posicionados eletrodos em ambos os membros inferiores, mas apenas o lado randomizado foi estimulado. Este posicionamento permitiu que os eletrodos aplicassem um estímulo sobre o nervo fibular comum. A estimulação deste nervo pelo dispositivo fez com que os músculos se contraíssem isometricamente. A contração dos músculos da panturrilha impulsionou o fluxo sanguíneo dos membros inferiores. O dispositivo foi configurado conforme a tabela 2. Foi totalmente isolado pela estrutura de proteção e não houve risco de choque. Foram colocados eletrodos bilateralmente, como forma de cegamento (explicado a seguir, em mecanismos de cegamento do estudo).

Tabela 2. Configuração da padronização da eletroestimulação utilizada no estudo.

Largura de pulso (microsegundo)	Frequência (hertz)	Subida (segundo)	Sustentação (segundo)	Descida (segundo)	Tempo (minutos)	Forme de onda
250	50	1 s	1 s	1 s	20	Retangular Bipolar

Fonte: MARIÚBA, 2022.

O posicionamento deste tipo de dispositivo é muito simples, e o participante só experimentou o efeito de resfriamento, pois a área da pele a qual o dispositivo foi aplicado foi limpa com álcool gel 70%.

O aparelho que foi utilizado é chamado de NEURODYN™ II, fabricado pela IBRAMED - Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos EIRELI, com registro ANVISA nº 10360310009 6ª edição (Rev. 08/2012) visualizado na Figura 1.

Figura 1 – Neurodyn™ II



Fonte: IBRAMED, 2012

Trata-se de um estimulador neuromuscular transcutâneo de quatro canais com controles independentes para os tratamentos pelas modalidades: TENS (Estimulação Elétrica Transcutânea - *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), FES (Estimulação Elétrica Funcional - *Functional Electrical Stimulation*) e CORRENTE RUSSA (Corrente de Média Frequência modulada em *Burst*).

Neste trabalho, foi utilizada a corrente FES. Foram seguidas rigorosamente as instruções de uso do manual de instruções (IBRAMED, 2012).

Ao ter o dispositivo ligado e iniciada a estimulação apropriada, o participante esteve ciente da contração muscular e a consciência desta contração diminuiu ligeiramente após alguns minutos (acomodação).

Durante o experimento, o participante poderia utilizar aparelho celular e/ou computador pessoal.

Após o fim da exposição, nos momentos 3, 4 e 5, foram realizadas novamente as avaliações ultrassonográficas e novas coletas de sangue para exames laboratoriais.

Durante as 4 horas após a exposição, o participante manteve a posição de repouso previamente descrita.

O ultrassonografista não soube em qual membro inferior foi aplicado a eletroestimulação.

Os critérios de descontinuação do estudo foram:

- a) se o participante retirasse o consentimento;
- b) se ocorresse evento adverso, previsto ou não, com risco à segurança do participante;
- c) se houvesse intolerância ao uso do dispositivo (score de tolerância 4 e 5)
- d) se não fossem seguidas as orientações no momento da intervenção (por exemplo: mudar o nível dos pés em relação ao quadril, retirar o dispositivo etc.)

4.2.1 Desfechos

Este estudo avaliou os seguintes desfechos:

a) Desfecho primário

Os efeitos do equipamento eletroestimulador sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso em membros inferiores de indivíduos saudáveis por meio de ultrassonografia dos membros inferiores, com avaliação de velocidade de pico sistólico, diâmetro do vaso e volume de fluxo.

Os efeitos sobre o sistema fibrinolítico por meio de análise laboratorial da dosagem sérica de ativador tecidual do plasminogênio e dosagem sérica de inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1.

Os efeitos sistêmicos da eletroestimulação sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso demonstrados pela avaliação ultrassonográfica do membro inferior contralateral.

b) Desfecho secundário

A segurança e tolerabilidade do uso de equipamento eletroestimulador em indivíduos saudáveis por meio da presença de eventos adversos e score de tolerância.

4.2.2 Amostra

O cálculo da amostra foi baseado que, mesmo que a pesquisa tenha sido com indivíduos saudáveis, a aplicação clínica de seus resultados será em pacientes com alterações vasculares:

Foram levados como base os dados da tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência doença aterosclerótica obstrutiva periférica e da insuficiência venosa crônica com úlcera e incidência do tromboembolismo venoso (população geral).

	Prevalência
Doença aterosclerótica obstrutiva periférica	3-12%
Insuficiência venosa crônica com úlcera	1-2%
	Incidência
Tromboembolismo venoso (população geral)	0,1%

Fonte: HARRIS; DRYJSKI, 2017; RATHBUN, 2009; WITTENS et al., 2015.

Considerando uma margem de erro de 10%, intervalo de confiança de 95% e uma proporção de paciente com doenças vasculares de 2,5%, calculou-se, pela fórmula de Fisher e Belle (VAN BELLE, et al., 2004), o tamanho amostral mínimo seria de 5. Desta forma, foi optado por se obter 5 membros inferiores esquerdos e 5 membros inferiores direitos, com um total de 10 indivíduos.

4.2.3 Recrutamento

De forma aleatória, indivíduos foram convidados a participar do estudo. Preenchidos os critérios de elegibilidade, foram incluídos e submetidos à intervenção.

Foram escolhidas pessoas maiores de 18 anos e inferior a 40 anos, devido à disfunção endotelial e à alteração da reatividade vascular que ocorre após esta idade (SEALS; JABLONSKI; DONATO, 2011; CELERMAJER et al., 1994).

4.2.4 Geração da sequência de experimento (randomização)

O membro inferior submetido ao experimento foi selecionado por randomização simples de 1:1 entre o direito e o esquerdo. A randomização foi feita por programa especializado (<https://www.randomizer.org/>), que gerou uma lista com a definição de qual membro foi alocado para eletroestimulação (SOCIAL PSYCHOLOGY NETWORK, 2021). Esta lista não foi informada ao pesquisador.

4.2.5 Mecanismo de cegamento do estudo

Os eletrodos que realizaram a eletroestimulação foram instalados no membro inferior randomizado. No outro membro, foram aplicados eletrodos, mas que não foram estimulados. Os membros inferiores foram cobertos por um lençol. Um funcionário não-pesquisador realizou o implante.

O cegamento se deu por orientação ao participante de não revelar em qual membro foi realizado o experimento e pela aplicação de eletrodos em ambos os membros inferiores. O avaliador dos desfechos foi cego, ou seja, não teve acesso a informação de qual membro foi estimulado.

4.2.6 Implementação

O pesquisador, na triagem, entrevistou, inicialmente, o indivíduo que desejava participar do experimento. Explicou o racional da pesquisa, a sua técnica e seus desdobramentos. Aplicou o termo de consentimento livre e esclarecido. Aplicou a numeração (1 até 10) na qual este indivíduo foi reconhecido durante o estudo.

4.2.7 Fim do cegamento de emergência

Seria revelado ao investigador qual membro foi aplicado o experimento se:

- a) houvesse qualquer intercorrência/evento adverso previsto ou não durante aplicação do experimento;

- b) em caso de identificação de dados que fossem considerados significativos ou clinicamente relevantes aos participantes da pesquisa (por exemplo, achado de um aneurisma de artéria poplítea assintomático).

4.2.8 Método de coleta de dados

A ultrassonografia dúplex foi realizada no Laboratório Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os testes de atividade fibrinolítica foram realizados pelo hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

4.2.9 Manejo de dados

Os indivíduos foram reconhecidos por sua numeração atribuída, durante todo o experimento e o cegamento só foi quebrado na análise dos dados, para identificação e correta colocação na planilha em membro exposto à eletroestimulação ou não exposto.

4.2.10 Eventos adversos

Para definição de eventos adversos, foi seguido:

- a) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING (Conferência Internacional para Harmonização (ICH)): onde evento adverso é qualquer ocorrência médica desagradável em um paciente ou investigação clínica onde é administrado um produto farmacêutico e que não necessariamente tem que ter uma relação causal com este tratamento (ICH EXPERT WORKING GROUP, 1994).
- b) Foi também seguido o documento de recomendações para relato de eventos adversos pós-tratamento com o uso de dispositivo médico no sistema vascular periférico da Sociedade Americana de Cirurgia Vascular (SVS), de 2013, que define evento adverso como ocorrência médica indesejada, doença ou lesão não intencional ou sinais clínicos indesejáveis (incluindo alterações anormais de resultados laboratoriais) em indivíduos, usuários ou outras pessoas, relacionados ou não ao dispositivo (OURIEL et al., 2013).

Eles foram divididos em esperados (riscos) e não-esperados (qualquer evento adverso grave na saúde, segurança ou qualquer problema com risco de vida ou morte causado ou associado a um dispositivo e se esse efeito, problema ou a morte que não foi previamente identificada em natureza, gravidade ou grau de incidência no plano de investigação) (OURIEL et al., 2013).

4.2.11 Riscos

Para a EENM, entendeu-se por riscos os eventos adversos esperados (JAWAD et al., 2014).

Nesse contexto, enquadram-se os seguintes:

- a) irritação da pele;
- b) queimaduras sob eletrodos.

4.2.12 Mudanças de protocolo durante a pesquisa

Quaisquer modificações no protocolo que pudessem impactar na condução do estudo, benefício potencial do participante ou possam afetar a segurança do participante, incluindo mudanças nos objetivos do estudo, desenho do estudo, população de participantes, tamanho das amostras, procedimentos de estudo ou aspectos administrativos significativos seriam feitos através de uma emenda formal ao protocolo. Essa emenda deveria ser aprovada pelo Comitê de Ética antes da implementação e notificada às autoridades de saúde de acordo com os regulamentos locais.

4.2.13 Consentimento

A apresentação de informações compreensíveis sobre a pesquisa aos participantes, a confirmação de que eles entenderam a pesquisa e a garantia de que sua concordância em participar foi voluntária foi realizada pelo investigador e registrado. O processo envolveu discussão entre o participante e o investigador, com a apresentação de material escrito e a oportunidade para perguntas terem sido feitas.

4.2.14 Estudos auxiliares

Apenas dados coletados foram armazenados para possíveis futuras análises. Isto foi informado no termo de consentimento. Não foram guardadas amostras biológicas.

4.2.15 Confidencialidade

Foi assegurado que seriam mantidas a confidencialidade, privacidade, proteção da imagem e não estigmatização dos participantes da pesquisa e que todos os dados só seriam transmitidos a terceiros depois de anonimizados.

O acesso aos registros médicos dos participantes e/ou em caso de auditorias ou inspeções seguirão as disposições vigentes da legislação brasileira.

Os registros que continham nomes ou outros identificadores pessoais, como formulários de localização e formulários de consentimento informado, foram armazenados separadamente dos registros de estudo identificados pelo número de código.

4.2.16 Gerenciamento e arquivamento dos dados

Toda a documentação do estudo, isto é, documentos-fonte, exames laboratoriais, correspondência relacionadas ao CEP, anotações referentes ao estudo, entre outros, serão arquivados por um período mínimo de quinze anos (conforme *Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials*), em local de acesso restrito (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

4.2.17 Declaração de interesse

O investigador declarou que não apresentou conflito de interesse algum nos assuntos relacionados ao estudo.

4.2.18 Acesso aos dados

Só tiveram acesso aos dados o investigador e seu orientador. Para análise estatística, houve acesso por estatísticos, de forma anônima.

4.2.19 Cuidados Auxiliares e Pós-experimentais

Os indivíduos receberam apoio durante e após o experimento. Caso houvesse algum evento adverso, o indivíduo receberia suporte. Não houve eventos adversos.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através dos testes de “Wilcoxon” (para dados pareados) e de “Friedman”, corrigido pelo método de “Bonferroni” (método de Sigel e Castellan).

Foi utilizado o valor de significância de 5% para todas as estimativas. Para o desenvolvimento dos gráficos e dos testes utilizou-se o *software R* com a interface do “*Rstudio*” (Versão 4.1.1 (2021-08-10), RStudio, Inc.).

A amostra constituiu, então, de 10 indivíduos saudáveis que foram submetidos ao teste de EENM com eletrodos localizados na perna, na intenção de estimular o nervo fibular comum. A perna foi selecionada aleatoriamente, em um teste unicego.

Este estudo utiliza ainda a observação do volume de fluxo, diâmetro do vaso e velocidade do fluxo em 4 momentos.

M1 consistiu na linha de base para o estabelecimento da significância, entre os diferentes momentos.

Também foi realizado um teste entre os vasos, comparando o resultado do membro que foi eletroestimulado e aquele que não o foi, e verificou-se em separado a significância da eletroestimulação entre eles. *Outliers* foram observados e mantidos na amostra, por se manterem dentro dos padrões de referência.

Os testes que foram realizados apresentam grande poder de demonstrar a significância quando a diferença entre medianas e distribuição existentes.

6. RESULTADOS

A amostra constituiu de 10 indivíduos com as seguintes características demográficas:

- a) 5 homens e 5 mulheres
- b) Idade: média de 30,4 anos / mediana de 31 anos
- c) Peso: média de 70,2 quilogramas (kg) / mediana de 71,15 kg
- d) Altura: média de 1,6605 metro (m) / mediana de 1,665 m
- e) IMC: média de 25,485 kg/m² / mediana de 25,505 kg/m²

A análise conjunta dos momentos para identificação de diferenças entre os vasos estimulados e aqueles que não foram estimulados somente foi significativo para a velocidade de fluxo da veia poplítea, sendo assim, para essa veia, é possível observar a diferença da mediana e da distribuição da velocidade fluxo entre as veias que foram estimuladas e aquelas que não foram estimuladas. No restante dos vasos e das variáveis analisadas, não se constatou essa diferença.

Todos os indivíduos deram a menor nota para o desconforto e não houve eventos adversos, esperados ou não.

6.1 INIBIDOR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO

Não se verificou alteração estatisticamente significativa do inibidor do ativador plasminogênio durante os momentos. Houve apenas variação numérica, inferior a 2%, como vistos nas tabelas 4, 5 e 6 e na Figura 2.

6.2 ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO

Houve variação numérica, com incremento contínuo, de até quase 6% em M4, mas isto não se configurou alteração estatisticamente significativa, como vistos nas tabelas 4, 5 e 6 e na Figura 2.

6.3 VOLUME DE FLUXO

A variação do volume de fluxo se mostrou significativa na análise conjunta dos membros, conforme visto na tabela 7 e na figura 3, no momento 4 para veia poplítea, tendo uma diminuição de 23,94%, passando de 12,135 ml/min para 9,23 ml/min assim como a mediana interquartil (IQR) teve uma redução de 40,22% passando de 11,98ml/min para 7,16ml/min.

6.4 DIÂMETRO DOS VASOS

O diâmetro dos vasos se mostrou o mais sensível à EENM na análise conjunta dos membros, conforme visto na tabela 8 e na figura 4.

6.4.1 Diâmetro da artéria femoral

A variação para o momento 3 e o momento 5 foram significativos. A variação da mediana e da IQR foram, respectivamente; 11,03% (0,72 para 0,805mm) e 36,61% (0,725 para 0,188mm) para o momento 3 e de; 10,35% (0,72 para 0,8mm) e 44,61% (0,175 para 0,188mm) para o momento 5.

6.4.2 Diâmetro da veia femoral

O diâmetro da veia femoral modificou-se significativamente em todos os momentos. A mediana e a IQR variaram, respectivamente; 38,28% (0,64 para 0,885mm) e 55,17%(0,29 para 0,45mm), para o momento 3; 32,3%(0,64 para 0,845mm) e 36,89% (0,29 para 0,39mm), para o momento 4; 39,06%(0,64 para 0,89mm), 88,62% (0,29 para 0,547), para o momento 5.

6.4.3 Diâmetro da artéria poplítea

Para a artéria poplítea apenas o momento 3 foi significativo. A variação da mediana e da IQR do diâmetro para essa artéria na análise conjunta dos membros: 10,18% (0,54 para 0,595mm) e 6,89% (0,145 para 0,155mm).

6.4.4 Diâmetro da veia poplítea

A veia poplítea teve a mediana do diâmetro significativamente aumentado em M3 e M4; 31% (0,5 para 0,655mm) e 43% (0,5 para 0,715mm) respectivamente. Quanto a mediana interquartil, o momento 3 variou negativamente em 9,52% (0,21 para 0,19mm) e no momento 4 teve 8,57% de aumento (0,21 para 0,228mm).

6.5 VELOCIDADE DE FLUXO

As velocidades de fluxo variaram de forma estatisticamente significativa apenas nos vasos femorais, conforme visto na tabela 9 e na figura 5. Nos vasos poplíteos houve variação de incremento de fluxo, mas foi não significativa estatisticamente.

6.5.1 Velocidade de fluxo da artéria femoral

A artéria femoral apresentou aumentos significativos de velocidade nos momentos 4 e 5. A mediana e a mediana interquartil variaram respectivamente, 31,39% (287,635 para 377,92cm/s) e 51,71% (155,247 para 235,52cm/s), para o momento 4 de 46,09% (287,635 para 420,20cm/s) e 10,09% (155,24 para 170,91cm/s).

6.5.2 Velocidade de fluxo da veia femoral

A mediana da velocidade de fluxo da veia femoral aumentou significativamente, variando 22,22% (239,99 para 293,61cm/s), no momento 4 e 33,63% (239,99 para 320,69cm/s) para o momento 5. Em ambos os momentos a mediana interquartil variou negativamente, 4,64% (199,61 para 190,34cm/s), no momento 4 e 24,92% (199,61 para 149,86cm/s), no momento 5.

7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise dos dados gerou as tabelas e os gráficos que seguem.

Tabela 4. Variação da atividade e da absorbância do inibidor do ativador do plasminogênio, comparados ao momento M1.

		M1	M3	M4	M5
Média	Atividade	107	107	106,5	106,7
	Variação de M1		0	-0,00467	0,0018779
	Absorbância	312,675	312,984	313,841	313,992
	Variação de M1		0,09882%	0,2738%	0,04811%
Mediana	Atividade	107,5	108,5	107	105
	Variação de M1		0,0093023	-0,01382	-0,018692
	Absorbância	310,7	309,13	312,715	318,39
	Variação de M1		-0,5053%	1,1597%	1,81475%

Fonte: MARIÚBA, 2022.

Tabela 5. Variação da atividade e da absorbância do ativador do plasminogênio, comparados ao momento M1.

		M1	M3	M4	M5
Média	Atividade	87,7	90,5	91,6	92,5
	Variação de M1		3,1927%	4,44698%	5,4732%
	Absorbância	1380,401	1425,706	1441,921	1452,792
	Variação de M1		3,282%	4,45668%	5,2442%
Mediana	Atividade	88,5	92	90,5	94
	Variação de M1		3,95%	2,26%	6,21%
	Absorbância	1392,775	1448,675	1425,87	1472,03
	Variação de M1		4,01%	2,38%	5,69%

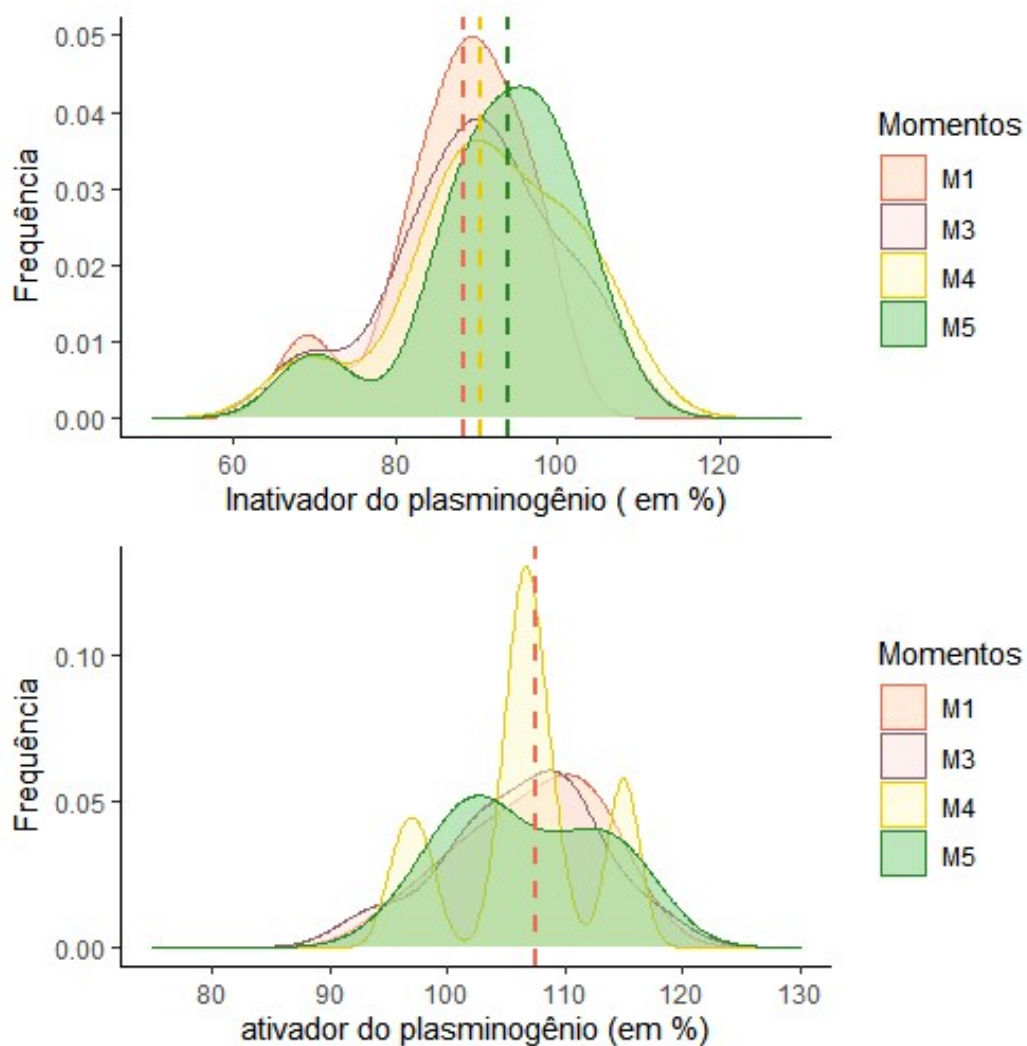
Fonte: MARIÚBA, 2022.

Tabela 6. Apresentação das significâncias das distribuições - o teste Friedman o ativador do plasminogênio e o inibidor do ativador do plasminogênio. *Significância a 5% (p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.

	Momento	Significância por momento somente dos membros estimulados		
		P-valor (teste de Friedman)		
		M1	M3	M4
Ativador do plasminogênio	M1	.	.	.
	M3	1	.	.
	M4	1	1	.
	M5	1	1	1
Inibidor do ativador	M1	.	.	.
	M3	1	.	.
	M4	1	1	.
	M5	1	1	1

Fonte: MARIÚBA, 2022.

Figura 2. Distribuições testadas pelos métodos de Friedman. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento, para o inibidor do ativador ou o ativador do plasminogênio. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelo método Friedman, relativas ao inibidor ou o ativador do plasminogênio.



Fonte: MARIÚBA, 2022.

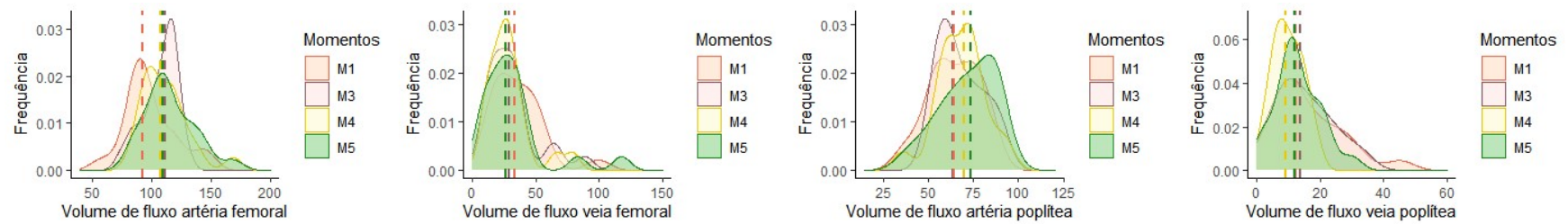
Tabela 7. Apresentação das significâncias das distribuições para os testes de Wilcoxon e Friedman para o volume de fluxo. *Significância a 5%(p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.

Volume de Fluxo	Momento	Significância por momento todos os membros			Significância por momento somente dos membros estimulados			Significância por momento somente dos membros não estimulados		
		P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)		
		M1	M3	M4	M1	M3	M4	M1	M3	M4
Artéria Femoral	M3	0,12	.	.	0,71	.	.	0,5	.	.
	M4	0,086	1	.	0,71	1	.	0,34	1	.
	M5	0,061	1	1	1	1	1	0,56	1	1
Veia Femoral	M3	1	.	.	1	.	.	1	.	.
	M4	0,95	1	.	0,34	1	.	1	1	.
	M5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Artéria Poplítea	M3	0,3	.	.	1	.	.	0,34	.	.
	M4	0,35	1	.	0,5	0,71	.	0,034*	1	.
	M5	0,14	1	1	1	1	0,71	0,146	1	1
Veia Poplítea	M3	1	.	.	1	.	.	1	.	.
	M4	0,042*	0,3	.	1	1	.	0,23	1	.
	M5	1	1	0,042*	1	1	1	1	1	0,15

Volume de Fluxo	Significância da Teste de Wilcoxon P-valor
Artéria Femoral	0,8835
Veia Femoral	0,165
Artéria Poplítea	0,6635
Veia Poplítea	0,5992

Fonte: MARIÚBA, 2022.

Figura 3. Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; volume de fluxo dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas ao volume de fluxo para cada vaso.



Fonte: MARIÚBA, 2022.

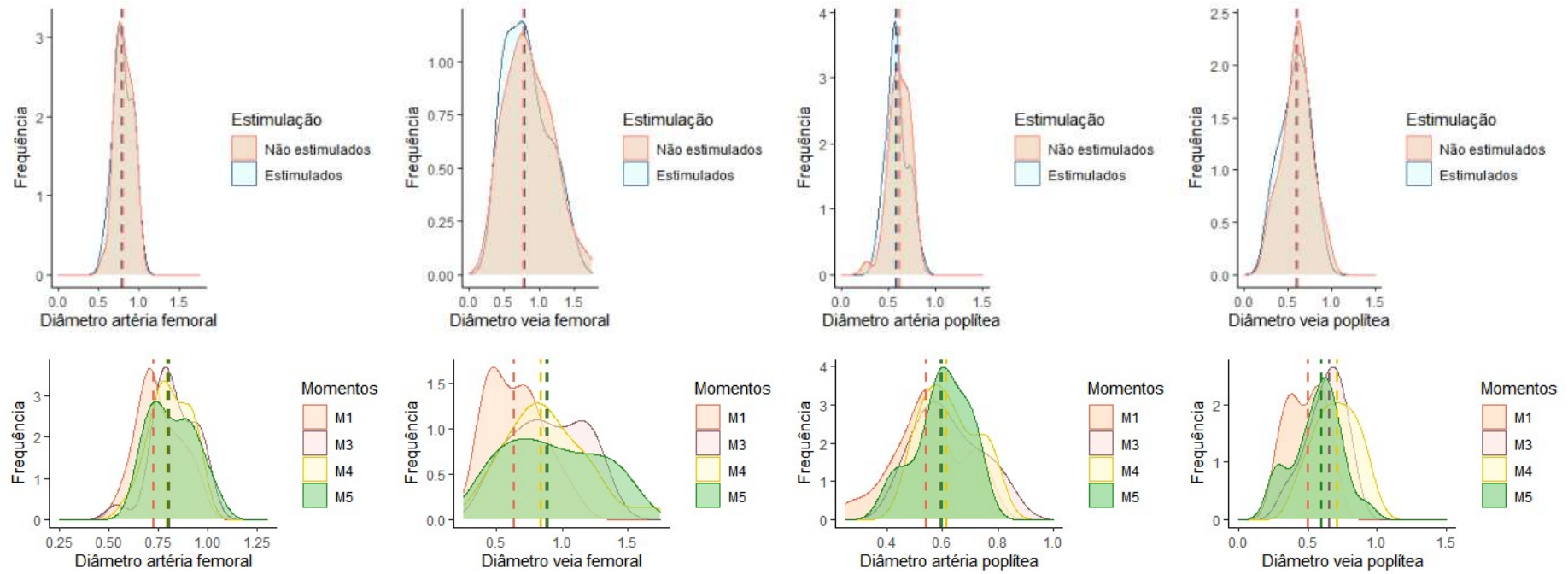
Tabela 8. Apresentação das significâncias das distribuições para os testes de Wilcoxon e Friedman para o diâmetro do vaso. *Significância a 5%(p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.

Diâmetro do Vaso	Momento	Significância por momento todos os membros			Significância por momento somente dos membros estimulados			Significância por momento somente dos membros não estimulados		
		P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)		
		M1	M3	M4	M1	M3	M4	M1	M3	M4
Artéria Femoral	M3	0,00019*	.	.	0,092	.	.	0,226	.	.
	M4	0,10157	0,45452		0,714	1		0,49959	1	.
	M5	0,00112*	1	1	0,146	1	1	0,00083*	0,49959	0,226
Veia Femoral	M3	0,0023*	.	.	0,714	.	.	0,092	.	.
	M4	0,0019*	1	.	0,092	1	.	0,011*	1	.
	M5	0,00088*	1	1	0,146	1	1	0,034*	1	1
Artéria Poplítea	M3	0,035*	.	.	0,85	.	.	0,15	.	.
	M4	0,061	1	.	0,23	1	.	0,23	1	.
	M5	0,35	1	1	0,6	1	1	0,34	1	1
Veia Poplítea	M3	0,011*			0,0562	.	.	1	.	.
	M4	0,000047*	1		0,0017*	1		1	1	.
	M5	0,086	1	0,26	0,9951	1	0,1461	1	1	1

Diâmetro do vaso	Significância da estimulação Teste de Wilcoxon P-valor
Artéria Femoral	0,9944
Veia Femoral	0,5452
Artéria Poplítea	0,06432
Veia Poplítea	0,2314

Fonte: MARIÚBA, 2022

Figura 4. Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman para o diâmetro dos vasos. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; volume dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas ao diâmetro cada vaso.



Fonte: MARIÚBA, 2022

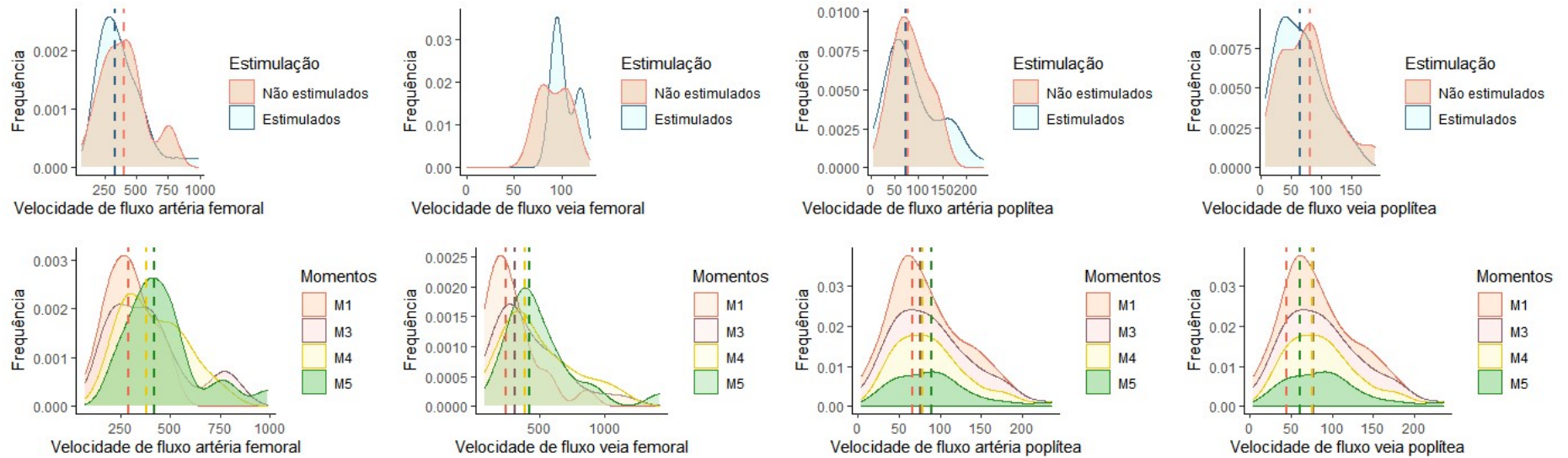
Tabela 9. Apresentação das significâncias das distribuições para os testes de Wilcoxon e Friedman para a velocidade de fluxo. *Significância a 5%(p-valor<0,05); em negrito os testes significativos referentes ao momento 1. (.) Sem número atribuído.

Velocidade de Fluxo	Momento	Significância por momento para todos os membros			Significância por momento somente dos membros estimulados			Significância por momento somente dos membros não estimulados		
		P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)			P-valor (teste de Friedman)		
		M1	M3	M4	M1	M3	M4	M1	M3	M4
Artéria Femoral	M3	0,1973	.	.	0,226	.	.	0,226	.	.
	M4	0,00871*	1		0,034	1		0,49959	1	.
	M5	0,00019*	1	1	0,226	1	1	0,00083*	0,49959	0,226
Veia Femoral	M3	0,224	.	.	1	.	.	0,15	.	.
	M4	0,0087*	1	.	1	1	.	0,23	1	
	M5	0,0132*	1	1	0,71	1	1	0,34	1	1
Artéria Poplítea	M3	0,52	.	.	1	.	.	1	.	.
	M4	0,4	1	.	1	1	.	0,85	1	.
	M5	0,4	1	1	1	1	1	0,22	1	1
Veia Poplítea	M3	1			1	.	.	1	.	.
	M4	0,67	1		1	1		1	1	.
	M5	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Velocidade de Fluxo	Significância da estimulação Teste de Wilcoxon P-valor
Artéria Femoral	0,4929
Veia Femoral	0,8785
Artéria Poplítea	0,7146
Veia Poplítea	0.0408*

Fonte: MARIÚBA, 2022.

Figura 5. Distribuições testadas pelos métodos de Wilcoxon e Friedman para a velocidade de fluxo. Linhas tracejadas representam a mediana de cada momento; velocidade dos vasos estimulados ou dos não estimulados. Apresenta-se aqui uma observação aproximada da distribuição testada pelos métodos de Wilcoxon ou Friedman, relativas à velocidade de fluxo para cada vaso.



Fonte: MARIÚBA, 2022.

8 DISCUSSÃO

A terapia elétrica por estimulação neurológica já é estudada há muitos anos na Medicina. Uma rápida busca no site *clinicaltrial.gov* com o termo “NMES” (*Neuromuscular electrical stimulation*) entrega mais de três centenas de resultados. Desde estudos ortopédicos, em disfagia e diabéticos, a terapia elétrica é uma das tentativas de se obter tratamentos novos para as doenças.

Este estudo procurou estabelecer os efeitos da EENM aplicada pelo aparelho IBRAMED NEURODYN™ II sobre a hemodinâmica dos membros inferiores e sobre a atividade fibrinolítica sistêmica de 10 indivíduos saudáveis.

Apesar dos participantes terem sido convidados ao acaso, devido aos critérios rigorosos de inclusão e exclusão, poucos indivíduos preencheram a elegibilidade, sendo que o último foi incluído cerca de 1 mês antes do fim do prazo do estudo.

Os critérios levaram ao encontro de 5 homens e 5 mulheres, com hábitos de vida considerados saudáveis, alguns atletas, e que não tiveram dificuldades em seguir a restrição dietética. Esta, algo que não foi citada nos outros estudos, foi colocada na tentativa de se minimizar efeitos externos que poderiam levar a interferência sobre a vasomotricidade, principalmente a dilatação mediada pelo fluxo (DMF).

8.1 RACIONAL DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As alterações mediadas pelo fluxo no diâmetro da artéria são causadas pela geração induzida por *shear-stress* de mediadores vasoativos derivados do endotélio (RAITAKARI; CELERMAJER, 2000).

Os alimentos podem ser bioativos e podem interferir, ainda que por mecanismos não tão claros, na DMF. Mesmo sabendo que alguns alimentos, como suco de frutas, podem ter efeito de longo prazo (até mesmo 1 mês) (A HYSON, 2015), foi optado por se tentar minimizar o efeito deles. Logo, para os alimentos mais comuns e mais sabidamente bioativos sobre a circulação, foi solicitado que, por 24 horas, se mantivessem ausentes na dieta.

O café foi restrito por ser a terceira bebida mais popular no mundo e ser conhecida por seu efeito estimulante associado à presença de metilxantinas. A cafeína é o composto bioativo mais importante no café. Há outros, como o ácido clorogênico, diterpenos e a trigonelina. Um estudo randomizado, de intervenção com adultos saudáveis do sexo masculino, descobriu que

o consumo de polifenóis do café melhorou função endotelial vascular em humanos saudáveis (STEFANELLO et al., 2019).

Outro estudo, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, demonstrou, pela primeira vez, que a cafeína na quantidade contida em uma xícara de café pode causar melhora do quadro microvascular e da função endotelial em indivíduos saudáveis. (NOGUCHI et al., 2015)

A restrição à ácido fólico, vitamina C e altas doses de óleo de peixe foi incluída devido aos efeitos sobre a resposta vascular dependente do endotélio e DMF (SANDERSON et al., 2004). Assim como complementos de vitaminas foram evitadas, devido a seus efeitos sobre a DMF e alterações na resistência periférica (WEST, 2001).

Frutas e vegetais em grande quantidade como oxicoco e toranja, beterraba e groselha preta foram suspensos devido aos efeitos dos sucos no sistema vascular já terem sido amplamente estudados. Os principais mecanismos subjacentes da proteção cardiovascular incluem efeitos antioxidantes, melhora da função endotelial, inibição da agregação plaquetária e inflamação e prevenção da hiper-homocisteinemia. Os efeitos dos sucos foram relacionados aos componentes da matéria-prima, como polifenóis e vitaminas (ZHENG et al., 2017). Há sugestões de que suco naturais de uva e laranja afetem a reatividade vascular (A HYSON, 2015).

Vinho, chá, cacau e derivados, chocolate e avelã foram suspensos devido aos efeitos sobre a DMF. Já se mostrou que o cacau ajuda a manter a DMF e o consumo de avelãs alterar positivamente o fluxo sanguíneo arterial e a DMF (ADAMO et al., 2017).

Alimentos antioxidantes (como frutas e vegetais, uvas vermelhas e vinho tinto, chá, cacau / chocolate e azeite de oliva) alteram a função endotelial de forma significativa, em parte por atenuar os efeitos adversos da oxidação na função do mesmo (KAY; KRIS-ETHERTON; WEST, 2006; GRASSI et al., 2008).

O queijo apresenta, em sua composição, a tiramina. Esta é uma amina derivada do aminoácido tirosina, e é encontrada em queijos envelhecidos, carnes curadas, peixes defumados, cerveja, alimentos fermentados e extrato de levedura, entre outros alimentos. O principal efeito da tiramina é a liberação de norepinefrina de terminais nervosos simpáticos e poderia então interferir nos resultados dependentes da DMF (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009).

Foi demonstrado que a ingestão da capsaicina, o fitoquímico responsável pelo apimentado de pimentas, pode aumentar modestamente a taxa metabólica e a DMF. (HAYES; TIWARI, 2015; YANG et al., 2019; MCCARTY; DINICOLANTONIO; OKEEFE, 2015)

Bebidas energéticas, sendo ricas em cafeínas, podem causar excitação prolongada, aumentar o resultado atlético, maior concentração, energia (WASSEF; KOHANSIEH; MAKARYUS, 2017). E influenciar a circulação com o mesmo princípio do café.

Um estudo demonstrou que a função endotelial melhorou significativamente após o consumo de cerveja, concluindo que a cerveja melhora agudamente os parâmetros da função e estrutura arterial, em não-fumantes saudáveis. Este benefício parece ser mediado pelos efeitos aditivos ou sinérgicos do álcool e antioxidantes (KARATZI et al., 2013). Logo, também foi restrito o consumo dela antes da neuroestimulação.

8.2 RACIONAL DAS AVALIAÇÕES SOBRE O SISTEMA FIBRINOLÍTICO

O sistema fibrinolítico tem como principal objetivo inativar a fibrina. Dentro desse sistema, a plasmina atua como a principal protease, realizando a proteólise da fibrina contida nos coágulos e produzindo produtos solúveis (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005).

O precursor da plasmina, o plasminogênio, atua como zimogênio produzido pelo fígado, e, ao circular, participa da via fibrinolítica e serve tanto como uma enzima para o início da fibrinólise, quanto como um substrato, que uma vez clivado para se tornar plasmina, continua no processo de fibrinólise em uma taxa acelerada. Esta conversão do zimogênio, plasminogênio, em plasmina, é muito regulada (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005).

O ativador do plasminogênio mais fisiologicamente ativo é o t-PA, sua produção e secreção são predominantemente pelas células endoteliais (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005). A liberação endotelial de t-PA é desencadeada por vários estímulos locais, incluindo *shear stress*, atividade da trombina, histamina e bradicinina. (RIJKEN; SAKHAROV, 2001)

A produção de t-PA ocorre primeiro como uma proteína de cadeia única e, nessa forma de cadeia única, sua afinidade pelo plasminogênio é menor. Uma vez que a plasmina foi produzida, ela atua em um mecanismo de *feedback* positivo, clivando o t-PA em sua forma de duas cadeias. Esta forma tem um aumento de 10 vezes na afinidade para a conversão do plasminogênio em plasmina e acelera a taxa de conversão (URANO; CASTELLINO; SUZUKI, 2018).

Em um lúmen patente normal, o t-PA permanece suprimido por meio de um excesso molar de seu inibidor, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (PAI-1) (URANO; CASTELLINO; SUZUKI, 2018).

Na presença de fibrina, tanto o plasminogênio quanto o t-PA podem se ligar e o efeito inibitório dependente da concentração do PAI-1 é perdido e o t-PA é aproximado o suficiente para clivar o plasminogênio em plasmina ativa. Esta ativação ocorre através da clivagem de uma ligação peptídica arginina-valina dentro do plasminogênio dando origem à protease ativa, a plasmina (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005).

Este evento de clivagem é a etapa de ativação semelhante para todos os diferentes ativadores do plasminogênio, dos quais o t-PA é o mais onipresente.

Uma vez ativado, existem mecanismos dentro do plasma para degradar a resposta da plasmina. A inibição da plasmina ocorre pela alfa-antiplasmina, que é um membro da família de proteínas da serpina. A alfa-antiplasmina circula no plasma em uma concentração relativamente alta para inibir a atividade da plasmina (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005).

Simultaneamente, existem mecanismos para diminuir a atividade de t-PA, que é realizada pela ação de dois outros membros da família das serpinas, o PAI-1 e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo-2 (PAI-2) (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005).

Numerosos tipos de células, incluindo células endoteliais e plaquetas, liberam PAI-1 e PAI-2 em resposta a citocinas envolvidas em cascatas inflamatórias. O PAI-1 é produzido nas células endoteliais. A síntese é altamente regulada e o PAI-1 produzido está em uma forma ativa que decai rapidamente em solução (SCHLEEF; LOSKUTOFF, 1988).

Assim, a conclusão é que, após a liberação, o PAI-1 e o PAI-2 são estruturalmente lábeis e requerem estabilização. A estabilização ocorre por meio de um componente circulante do plasma chamado vitronectina. O complexo vitronectina e PAI-1 exibem menos inativação espontânea do que o PAI-1 sozinho (FLOROVA et al., 2013). Uma vez estabilizado, o PAI-1 e o PAI-2 formam complexos irreversíveis com o t-PA. Dos dois, o PAI-1 existe em uma concentração mais alta e é o mais fisiologicamente ativo quando comparado ao PAI-2 e inibe o t-PA. O PAI-2, comparativamente, demonstrou ter um efeito inibitório mínimo sobre o t-PA.

8.3 EXAMES LABORATORIAIS

Como demonstrado por Takada, Takada e Urano (1994), há vários métodos para estudo da atividade fibrinolítica, tais como:

- 1) técnicas globais da atividade basal;
- 2) avaliação do potencial fibrinolítico após estímulo adequado;
- 3) dosagem funcional imunológica das moléculas livres e em complexo.

8.3.1 Técnica global

A atividade fibrinolítica plasmática global pode ser medida por meio do tempo de lise do coágulo de sangue total ou da fração euglobulina. A euglobulina é obtida após precipitação de algumas proteínas plasmáticas em meio ácido, entre elas o plasminogênio, o fibrinogênio e o ativador tecidual do Plasminogênio (t-PA), que ficam relativamente livres dos inibidores (o PAI-1 e a alfa-2-antiplasmina). A atividade da fração euglobulina pode ser medida através da determinação do tempo de lise após sua coagulação pela trombina.

8.3.2 Potencial fibrinolítico

A determinação do potencial fibrinolítico consiste em se avaliar a capacidade de resposta do indivíduo em liberar ativadores do plasminogênio, diante de estímulos, como exercício físico e oclusão venosa. Todos esses estímulos atuam de maneira similar, isto é, promovendo a liberação de t-PA e o PAI-1 armazenados nas células endoteliais.

8.3.3 Dosagem funcional

Podem-se dosar os componentes isolados do sistema fibrinolítico como o plasminogênio, o t-PA, o PAI-1 e a alfa-2-antiplasmina por métodos funcionais, usando-se substratos cromogênicos específicos, ou por métodos imunológicos, que não estimam sua função.

8.3.4 Dosagem do PAI-1

Para se dosar PAI-1, foi utilizado o teste HemosIL® (Instrumentary Laboratory Company, Bedford, MA, EUA). É um teste cromogênico automatizado para determinação quantitativa do inibidor de plasmina em plasma humano citratado, nos sistemas de Coagulação IL (Instrumentary Laboratory) (WERFEN NORTH AMERICA, 2021).

O kit inibidor de plasmina é um ensaio baseado num substrato cromogênico sintético e numa inativação da plasmina.

Os níveis do inibidor de plasmina existentes no plasma são medidos automaticamente nos sistemas de coagulação da IL.

Os resultados do Inibidor de Plasminogênio são expressos em atividade (%). E, para os valores esperados, efetuou-se um estudo de intervalo normal de valores com o kit Inibidor de Plasmina. Com o sistema da família ACL espera-se um valor normal de atividade no intervalo de 89,3 - 112,1%. Para a Família ACL TOP/Família ACL TOP 50 Series espera-se como normal 98,0 – 122% de atividade. Os limites foram calculados seguindo as recomendações da Federação Internacional de Química Clínica (IFCC).

8.3.5 Dosagem do ativador do plasminogênio tecidual

O teste de plasminogênio é um teste cromogênico automatizado para determinação quantitativa de plasminogênio em plasma humano citratado, nos sistemas de Coagulação IL.

O plasminogênio presente na amostra de plasma é ativado através da reação com um excesso de estreptoquinase (Sk), na presença de fibrinogênio. Este complexo plasminogênio-estreptoquinase é determinado através da taxa de hidrólise de um substrato cromogênico.

O kit para plasminogênio é um ensaio baseado num substrato cromogênico sintético. O nível de plasminogênio no plasma é medido automaticamente nos sistemas de coagulação.

Para os valores esperados, efetuou-se um estudo de intervalo normal de valores com o kit do plasminogênio. Para o sistema ACL 7000 espera-se como intervalo normal de atividade entre 72,9 e 126,9%. E para Família ACL TOP 80,2 - 132,5%. Os limites foram calculados seguindo as recomendações da IFCC (WERFEN NORTH AMERICA, 2021).

8.3.6 Dispositivo analisador – ACL TOP 500

O ACL TOP 500 é um analisador de bancada, totalmente automático, de acesso aleatório especialmente designada para uso diagnóstico clínico *in-vitro* no laboratório de homeostase para teste de coagulação e fibrinólise na avaliação de trombose e homeostase.

8.3.6.1 Princípio de operação

8.3.6.1.1 Medições cromogênicas (absorbância)

Os testes cromogênicos podem ser diretos ou indiretos.

Os testes diretos são aqueles no qual o analito de interesse (por exemplo, plasminogênio) age diretamente em um substrato sintético específico.

Os testes indiretos são aqueles no qual o analito de interesse (antitrombina, inibidor de plasmina) reage com uma quantidade fixa de enzima para formar complexos inativos.

Sob as condições de teste otimizadas, a atividade de enzima residual é, então, avaliada usando um substrato sintético específico. Na maioria dos casos, a reação é monitorada em 405 nanômetros (nm) pela liberação contínua de paranitroanilina (pNA) do substrato sintético.

Os canais cromogênicos usam o princípio calorimétrico de absorbância medida no recipiente. Um sensor ótico lê a luz (405 nanômetros) que passa pelo recipiente. A luz é absorvida pela solução no recipiente em proporção direta à concentração de pNA. A quantidade de luz alcançando o fotodetector é convertido dentro de um sinal elétrico que é proporcional à atividade de enzima (WERFEN NORTH AMERICA, 2021).

8.4 EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS

O *display* espectral observado na tela do equipamento de ultrassonografia Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, EUA) é gerado pela amostragem e pelo cálculo dos desvios de frequência dos ecos refletidos. O aparelho mostra um gráfico, que representa a velocidade das hemácias na amostra estudada. Com este gráfico é possível calcular a velocidade média. E a velocidade de pico sistólico consiste na maior velocidade obtida neste gráfico.

O diâmetro do vaso consiste na distância entre as camadas íntimas da artéria e da veia.

Com o diâmetro e a velocidade média do fluxo, ao considerar o vaso um tubo cilíndrico, é possível calcular o volume de fluxo, em mililitros por segundo.

8.5 RACIONAL DA CONFIGURAÇÃO DO APARELHO DE EENM

Para este estudo, foi utilizada a configuração da tabela 2.

Este estudo utilizou a corrente FES, que utiliza uma corrente elétrica de baixa frequência para provocar a contração muscular. Essa corrente é mais específica e consegue gerar uma contração muscular funcional. O FES é indicado para facilitação neuromuscular, controle da espasticidade, plegias e paresias e hipotrofia por desuso (BÉLANGER, 2012).

A decisão da frequência depende dos tipos de fibras musculares a serem convocadas. Em músculos com fibras tipo I, opta-se por 20-40Hz e músculos com fibras tipo II, por 60-80Hz (KITCHEN, 2003).

A decisão da largura pulso depende do volume muscular a ser recrutado. Grupos musculares grandes (quadríceps, isquiotibiais etc.), necessitam de pulsos mais largos (200-400 microssegundos), enquanto grupos musculares pequenos (extensores de punho etc.), 100-200 microssegundos (KITCHEN, 2003).

O tempo de repouso serve para evitar a fadiga muscular. Para se escolher o tempo de repouso deve-se avaliar o grau de força muscular do paciente. Quanto menor a força, maior deverá ser o tempo de repouso. O tempo de contração é o “ON” e o de repouso é o “OFF” e são ajustados em segundos (KITCHEN, 2003).

O tempo total de estímulo varia de acordo com o grau de comprometimento do paciente. Para pacientes com muita fraqueza muscular e distrofias é indicado que se utilize número de repetições ao invés de tempo, para controlar melhor o tempo de contração e repouso. Já para os outros casos pode-se estabelecer um tempo pré-definido que pode variar entre 20 minutos e 1 hora (NELSON, 2012).

Um estudo descobriu que a contração tetânica prolongada produziu nenhum fluxo venoso adicional após o momento inicial da contração, pois a veia já estava vazia. Isto conduziu a adoção de estímulos de carga balanceada compreendendo um pulso único com duração 250 microssegundos entregue a cada segundo. (TUCKER et al., 2010)

Além de fornecer bombeamento de sangue ideal, isso provou ser muito mais tolerável para o usuário e consumo substancialmente menor energia. A curta duração das contrações musculares coloca muito pouca demanda metabólica na musculatura, e assim o uso prolongado não leva a fadiga muscular. (TUCKER et al., 2010)

Nesta pesquisa, o aumento da intensidade foi feito até a movimentação do músculo. Esta decisão foi baseada em um estudo que mostrou que o aumento da intensidade até contração visível da musculatura aumentou a microcirculação em mais de um fator de 3 em contraste com um dispositivo de CPI. Mesmo no estado de contração não visível, o dispositivo de EENM aumentou o fluxo sanguíneo em 23% mais do que o dispositivo CPI (BAHADORI; IMMINS; WAINWRIGHT, 2017).

Sobre a decisão da frequência, levantou-se um estudo experimental de laboratório, que mostrou que diminuindo a frequência de 100 para 25 Hz diminuiu-se a fadiga muscular de 76%

para 39%. E a alteração da amplitude e a duração do pulso resultou em nenhuma alteração da fadiga muscular (GORGEY et al., 2009).

Outro estudo randomizou pacientes aleatoriamente designados para um protocolo de alta frequência (75 Hz, pulsos de 400 microssegundos, ciclos de 5 segundos “ON” e 21 segundos “OFF”) ou para o de média frequência (45 Hz, pulsos de 400 microssegundos, ciclo de 5 segundos “ON” e 12 segundos “OFF”). A microcirculação periférica foi monitorada na eminência tenar com o uso de espectroscopia próxima ao infravermelho para obter a saturação de oxigênio (O₂) do tecido e um teste de oclusão vascular foi aplicado antes e após a sessão. A microcirculação local do vasto lateral também foi monitorada com o uso da espectroscopia. Observou-se, então, que uma única sessão de EENM havia afetado a microcirculação muscular esquelética local e sistêmica. E que a média e a alta frequências foram igualmente eficazes (ANGELOPOULOS et al., 2013).

8.6 RACIONAL DO POSICIONAMENTO E DA FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÕES

8.6.1 Por que os pés no mesmo nível do quadril?

Um antigo estudo, de 1951, já havia demonstrado que as velocidades venosas, medidas por uma injeção de NaCl, mostraram-se iguais em ambas as pernas e que medições diárias em indivíduos normais, sob condições padrão, mostraram-se flutuar em cerca de 25 por cento da taxa de fluxo inicial.

E uma comparação da velocidade venosa na horizontal e em várias outras posições também foi feita neste estudo de 1951. Notou-se que a taxa de retorno venoso é cerca de metade quando o sujeito fica de pé ou sentado (membros inferiores abaixo do nível do quadril) quando comparado ao que está na posição supina (membros inferiores no mesmo nível do quadril). A taxa de retorno venoso é duplicada quando o indivíduo é colocado com os membros mais elevados que o coração ou após vigorosa flexão dorsal e plantar do pé (WRIGHT; OSBORN, 1952).

Além disso, em outro clássico artigo deste mesmo ano, mostrou-se que o fluxo dos membros inferiores de pacientes que deambulavam durante a convalescença não havia nenhuma desaceleração de fluxo venoso aparente em perna ou braço. Mas, em pacientes confinados ao leito, houve uma redução da taxa de fluxo venoso, que foi mais marcada em dez

a doze dias após a operação. O que corrobora a hipótese do alentecimento do fluxo pelo decúbito (WEIGHT; OSBORN; EDMONDS, 1951).

8.6.2 Porque avaliações com 0, 120 e 240 minutos após a estimulação?

Um estudo, realizado por Czynny et al. (2010), que comparou compressão pneumática intermitente com eletroestimulação na planta do pé, em seu protocolo, aferiu as velocidades bilateralmente usando a ultrassonografia dúplex nos momentos 0, 15, 120 e 240 minutos e utilizou, como parâmetros do neuroestimulador, onda quadrada simétrica bifásica a 50 pulsos por segundo, duração de fase de 300 microssegundos, uma rampa de subida inicial de 2 segundos e um rampa de descida final de 2 segundos, por ciclo de estimulação, e um ciclo de estimulação de 12 segundos “ON” e 48 segundos “OFF” por minuto. A estimulação foi aumentada para uma intensidade apenas suficiente para se criar uma leve contração muscular visível. Este nível de intensidade não causou desconforto evidente em qualquer um dos sujeitos nesse estudo. Os participantes foram continuamente monitorados ao longo do tempo para qualquer indicação de desconforto. Mas eles foram mantidos sentados durante todo o período do estudo (4 horas), simulando uma cadeira de avião e, por todo este tempo, houve eletroestimulação e CPI. Neste estudo, para ambas as veias femoral e poplítea, o grupo de estimulação elétrica do pé exibiu um aumento maior na velocidade do fluxo sanguíneo do que ao grupo de compressão pneumática intermitente. A estimulação elétrica do pé foi não inferior em relação à compressão pneumática intermitente padrão. O resultado de um aumento maior na velocidade do fluxo sanguíneo foi alcançado no tempo igual a 120 minutos para a veia femoral e no tempo igual a 120 minutos e 240 minutos para a veia poplítea.

Em outro estudo, de Broderick et al. (2013), em pacientes ortopédicos, foi feito o seguinte protocolo: dois eletrodos de superfície medindo 5 cm × 5 cm (PALS UltraStim, Axelgaard Manufacturing Co., Ltd., CA, EUA) foram colocados sobre os pontos motores do músculo sóleo de ambas as pernas dos pacientes com uso concomitante de meias antitrombo. A EENM foi aplicada usando um modelo de estimulador personalizado de dois canais (Duo-STIM™, Bioelectronics Research Cluster, NUI Galway). O estimulador foi programado para aplicar uma onda quadrada bifásica com uma largura de pulso de 350 microssegundos, um intervalo interpulso de 100 microssegundos a uma frequência de 36 Hz. Uma confortável contração do músculo da panturrilha foi produzida usando um tempo de contração de 1s, um tempo de subida de 500 milissegundos e tempo de descida de 500 milissegundos, o que resultou em uma leve flexão plantar. Uma série de pulsos de teste foram aplicados inicialmente em uma intensidade

muito baixa para garantir a colocação correta do eletrodo e para estabelecer que o paciente estava confortável com a sensação de estimulação elétrica. A intensidade do estímulo foi então gradualmente aumentada até que uma perceptível contração foi observada para ambas as pernas, conforme indicado por um aperto visível do músculo sóleo ou uma leve flexão plantar. Uma vez que o paciente estava confortável com a amplitude de estimulação escolhida, o Duo-STIM™ foi configurado para funcionar por 4 horas. Os parâmetros de estimulação foram definidos para que a estimulação fosse aplicada alternativamente em cada perna a cada 30 segundos. Ambas as pernas foram estimuladas, apesar do paciente ter apenas um único membro operado, de modo a comparar o desempenho hemodinâmico no membro operado versus o não operado.

Mas esse estudo teve algumas limitações práticas: além da dificuldade de colocação dos eletrodos, o conector de eletrodo para eletrodo era muito curto e teve que ser colocado por baixo da meia antitrombo. A pressão exercida pela meia no conector resultou no conector sendo pressionado contra a perna já inchada. Os pacientes reclamaram que isso era desconfortável e uma marca vermelha era visível na pele uma vez que os eletrodos foram removidos.

8.7 MANEJO DO CONFORTO

No estudo de Naaman, Stein e Thomas (2000), os dados sugeriram que para minimizar o desconforto, a estimulação da superfície deve ser aplicada sobre os nervos, em vez de pontos motores. E a frequência e duração do pulso devem ser definidos o mais baixo possível para um determinado grau de contração.

Em uso estudo de nota técnica de Lyon et al. (2004) que avaliou posicionamentos e conforto, a estimulação mais confortável foi conseguida colocando o eletrodo catódico no alto da panturrilha, abaixo da extremidade proximal das cabeças dos músculos e o eletrodo anódico em direção à extremidade do ventre muscular e quando os eletrodos de 19,63 cm² foram usados nesses locais.

8.8 EFEITOS SOBRE O FLUXO SANGUÍNEO

8.8.1 Sobre o diâmetro dos vasos

De toda as variáveis do estudo, o diâmetro do vaso foi o que se mostrou mais sensível à eletroestimulação. Houve incremento do diâmetro em todos os vasos analisados, inclusive nos momentos M4 e M5.

Os diâmetros variaram sem diferença estatística entre o membro estimulado e o não estimulado, o que permitiu a análise conjunta dos dados e sugere efeito sistêmico da EENM.

Isto ocorreu independente do fato de que a variação do volume de fluxo não tenha sido significativa, o que sugere que não tenha sido apenas uma dilatação causada pelo fluxo.

O aumento contínuo do diâmetro das artérias poplíteas (a maior mediana encontrou-se em M5) sugere um efeito residual prolongado causado pela EENM, que continuou mesmo após o fim da estimulação.

8.8.2 Sobre as velocidades de fluxo

As velocidades de fluxo variaram sem diferença estatística entre os membros ao longo do tempo, exceto para veia poplíteia.

Apenas os vasos femorais tiveram alterações significativas nas velocidades de fluxos arterial e venoso. As velocidades nos vasos poplíteos variaram positivamente, mas de forma não significativa.

O significado clínico de aumento de fluxo favorece o emprego da técnica em terapias que necessitem de aumento de fluxo, como na prevenção do TEV e como possível terapêutica para IVC e DAOP.

8.8.3 Sobre o volume de fluxo

Houve variação tanto no membro estimulado quanto no não estimulado, sem diferença estatística entre eles ao longo do tempo.

Teve significância estatística a variação do volume de fluxo na análise conjunta dos membros para a veia poplíteia, entre M4 e M1 e entre M5 e M4, o que sugere um efeito tardio da EENM.

8.8.4 Efeitos sobre o sistema fibrinolítico

Os efeitos sobre o sistema fibrinolítico por meio de análise laboratorial da dosagem sérica de t-PA e dosagem sérica de PAI-1 não tiveram alteração estatisticamente significativa.

O t-PA alterou numericamente, com incremento contínuo, e chegou a aumento 5,69% em M5, para sua atividade.

O PAI-1 teve variação próxima a zero numericamente, para sua atividade.

8.8.5 Efeito sistêmico sobre fluxo sanguíneo de membros inferiores

A avaliação dos volumes de fluxo, diâmetro do vaso e velocidade de fluxo demonstrados pela avaliação ultrassonográfica do membro inferior contralateral não foram estatisticamente significantes em todos os momentos, o que demonstrou que após a EENM unilateral, o outro membro variou o diâmetro, a velocidade e volume de fluxo como o membro estimulado, sem diferença estatística, e isto fez com que se pudesse fazer a análise conjunta dos dados.

Exceção se fez na veia poplítea, onde foi possível observar a diferença da mediana e da distribuição da velocidade fluxo entre as veias que foram estimuladas e aquelas que não foram estimuladas e, na análise dos dados, o lado estimulado apresentou melhor desempenho.

8.8.6 Segurança e tolerabilidade

A segurança e tolerabilidade do uso deste equipamento eletroestimulador foi comprovada pela ausência de eventos adversos e que todos os indivíduos deram o menor score de tolerância (sem sensação de desconforto), algo também diferente dos estudos citados na introdução deste trabalho.

O experimento foi considerado tolerável por todos os indivíduos (todos deram a menor nota possível para o desconforto)

8.8.7 Hipóteses e perspectivas futuras

As hipóteses sobre o efeito da EENM sobre a hemodinâmica dos membros inferiores e sobre a atividade fibrinolítica sistêmica são:

- a) o aumento do retorno venoso causado pela contração muscular levaria ao aumento do débito cardíaco e um consequente estado hiperdinâmico, com aumento de velocidade e volume de fluxo, seguido de alteração no diâmetro dos vasos;
- b) a atuação sobre a vasomoção, inclusive com efeito residual, com alteração do tônus vascular mediado pelo estímulo neurológico (o qual não estaria presente na estimulação muscular direta);
- c) efeito semelhante à CPI, com o aumento da síntese local de óxido nítrico, de prostaciclina e de ativador tecidual do plasminogênio, com diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio;
- d) outro efeito semelhante à CPI, com aumento da contração muscular, que causa queda da pressão venosa, aumento do fluxo arterial, e aumento do gradiente arteriovenoso e diminuição da estase.

Desta forma, a EENM se apresenta como uma opção interessante ao exercício físico programado, principalmente em situações em que ele faz parte do arsenal terapêutico, como:

- a) no tratamento da insuficiência venosa crônica, com a melhora do retorno venoso e fortalecimento da bomba da panturrilha;
- b) no tratamento da doença aterosclerótica obstrutiva periférica, como estímulo ao desenvolvimento de circulação colateral;
- c) na prevenção do tromboembolismo venoso, atuando sobre a estase e a hipercoagulabilidade.

Novos estudos com pacientes portadores das doenças acima descritas são necessários para se tentar determinar o real benefício da EENM.

8.8.8 Limitações do estudo

Devido ao uso de critérios de inclusão e exclusão muito rigorosos, houve dificuldade considerável no recrutamento dos participantes.

Outra limitação foi a pandemia do novo coronavírus, que dificultou, além de todas as repercussões mundiais, de forma intensa, a realização do estudo.

Avaliações adicionais que não foram feitas como dos sinais vitais, como frequência cardíaca e pressão arterial, e de velocidade e volume de fluxo, assim como diâmetro, de veias e artérias de membros superiores, poderiam adicionar dados significativos e ajudariam a elencar e embasar hipóteses.

9 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a EENM com o aparelho NEURODYN™ II foi capaz de alterar o diâmetro de todos os vasos e a velocidade de fluxo em membros inferiores (nos femorais de forma estatisticamente significativa e nos poplíteos não) tanto no membro inferior estimulado quanto no não estimulado (exceto para o volume de fluxo da veia poplíteia) e alterou de forma não significativa o ativador do plasminogênio tecidual, em indivíduos saudáveis.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A HYSON, Dianne. A Review and Critical Analysis of the Scientific Literature Related to 100% Fruit Juice and Human Health. **Advances In Nutrition**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 37-51, 1 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/an.114.005728>.

ADAMO, Michela; LABATE, Antonio Maria; FERRULLI, Anna; MACRÌ, Concetta; TERRUZZI, Ileana; LUZI, Livio. Effects of hazelnuts and cocoa on vascular reactivity in healthy subjects: a randomised study. **International Journal Of Food Sciences And Nutrition**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 223-234, 9 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09637486.2017.1348492>.

ANGELOPOULOS, Epameinondas; KARATZANOS, Eleftherios; DIMOPOULOS, Stavros; MITSIOU, Georgios; STEFANO, Christos; PATSAKI, Irini; KOTANIDOU, Anastasia; ROUTSI, Christina; PETRIKKOS, George; NANAS, Serafeim. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. **Annals Of Intensive Care**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-9, dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-39>.

ARABI, Yaseen M.; AL-HAMEED, Fahad; BURNS, Karen E.A.; MEHTA, Sangeeta; ALSOLAMY, Sami J.; ALSHAHRANI, Mohammed S.; MANDOURAH, Yasser; ALMEKHLAFI, Ghaleb A.; ALMAANI, Mohammed; BSHABSHE, Ali Al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 380, n. 14, p. 1305-1315, 4 abr. 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1816150>.

BAHADORI, Shayan; IMMINS, Tikki; WAINWRIGHT, Thomas W. The effect of calf neuromuscular electrical stimulation and intermittent pneumatic compression on thigh microcirculation. **Microvascular Research**, [S.L.], v. 111, p. 37-41, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2017.01.001>.

BARNES, Rachel; MADDEN, Leigh A.; CHETTER, Ian C. Fibrinolytic effects of peroneal nerve stimulation in patients with lower limb vascular disease. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 275-280, abr. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000409>.

BÉLANGER, Alain-Yvan. **Recursos Fisioterapêuticos: evidências que fundamentam a prática clínica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2012. 493 p.

BESNIER, Florent; SÉNARD, Jean-Michel; GRÉMEAUX, Vincent; RIÉDEL, Mélanie; GARRIGUES, Damien; GUIRAUD, Thibaut; LABRUNÉE, Marc. The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-9, 10 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-1997-1>.

BLANCH, N.; CLIFTON, P.M.; KEOGH, J.B. A systematic review of vascular and endothelial function: effects of fruit, vegetable and potassium intake. **Nutrition, Metabolism And**

Cardiovascular Diseases, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 253-266, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.10.001>.

BRODERICK, Barry J.; O'BRIAIN, David E.; BREEN, Paul P.; KEARNS, Stephen R.; ÓLAIGHIN, Gearóid. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest. **Medical Engineering & Physics**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 349-355, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.01.006>.

BRODERICK, Barry J; BREATHNACH, Oisín; CONDON, Finbarr; MASTERSON, Eric; ÓLAIGHIN, Gearóid. Haemodynamic performance of neuromuscular electrical stimulation (NMES) during recovery from total hip arthroplasty. **Journal Of Orthopaedic Surgery And Research**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 3, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-799x-8-3>.

BRODERICK, Barry J; O'CONNELL, Sandra; MOLONEY, Shelly; O'HALLORAN, Kevin; SHEEHAN, James; QUONDAMATTEO, Fabio; QUINLAN, Leo R; ÓLAIGHIN, Gearóid. Comparative lower limb hemodynamics using neuromuscular electrical stimulation (NMES) versus intermittent pneumatic compression (IPC). **Physiological Measurement**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 1849-1859, 26 ago. 2014. IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/35/9/1849>.

BROWSE, N. L.; NEGUS, D. Prevention of Postoperative Leg Vein Thrombosis by Electrical Muscle Stimulation. An Evaluation with 125I-Labelled Fibrinogen. **Bmj**, [S.L.], v. 3, n. 5723, p. 615-618, 12 set. 1970. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5723.615>.

CELERMAJER, David S.; SORENSEN, Keld E.; SPIEGELHALTER, David J.; GEORGAKOPOULOS, Dimitri; ROBINSON, Jacqui; DEANFIELD, John E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 471-476, ago. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90305-0](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(94)90305-0).

CELKAN, Tiraje. Plasminogen deficiency. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 132-138, 14 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-016-1416-6>.

CESARMAN-MAUS, Gabriela; HAJJAR, Katherine A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 129, n. 3, p. 307-321, maio 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x>.

CHAN, An-Wen.; TETZLAFF, Jennifer M.; GÖTZSCHE, Peter C.; ALTMAN, Douglas G.; MANN, Howard; BERLIN, Jesse A.; DICKERSIN, K.; HRÓBJARTSSON, Asbjörn; SCHULZ, Kenneth F.; PARULEKAR, Wendy R. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. **Bmj**, [S.L.], v. 346, n. 0815, p. 7586-7586, 9 jan. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7586>.

CHAN, An-Wen; TETZLAFF, Jennifer M.; ALTMAN, Douglas G.; LAUPACIS, Andreas; GÖTZSCHE, Peter C.; KRLEŽA-JERIĆ, Karmela; HRÓBJARTSSON, Asbjörn; MANN, Howard; DICKERSIN, Kay; BERLIN, Jesse A. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 158, n. 3, p. 200, 5

fev. 2013. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.

CHEN, A.H.; FRANGOS, S.G.; KILARU, S.; SUMPIO, B.e. Intermittent Pneumatic Compression Devices – Physiological Mechanisms of Action. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 383-392, maio 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2001.1348>.

COHEN, Richardj.; EPSTEIN, Stephene.; COHEN, Lawrences.; DENNIS, Lewish. ALTERATIONS OF FIBRINOLYSIS AND BLOOD COAGULATION INDUCED BY EXERCISE, AND THE ROLE OF BETA-ADRENERGIC-RECEPTOR STIMULATION. **The Lancet**, [S.L.], v. 292, n. 7581, p. 1264-1266, dez. 1968. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)91760-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(68)91760-1).

CURRIER, Dean P.; PETRILLI, Cynthia Reed; THRELKELD, A. Joseph. Effect of Graded Electrical Stimulation on Blood Flow to Healthy Muscle. **Physical Therapy**, [S.L.], v. 66, n. 6, p. 937-943, 1 jun. 1986. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/66.6.937>.

CZYRNY, James J.; KAPLAN, Robert E.; WILDING, Gregory E.; PURDY, Christopher H.; HIRSH, Jack. Electrical Foot Stimulation: a potential new method of deep venous thrombosis prophylaxis. **Vascular**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 20-27, 1 fev. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.2310/6670.2010.00001>.

DELIS, Konstantinos T.; HUSMANN, Marc J.W.; CHESHIRE, Nick J.; NICOLAIDES, Andrew N. Effects of intermittent pneumatic compression of the calf and thigh on arterial calf inflow: a study of normals, claudicants, and grafted arteriopathies. **Surgery**, [S.L.], v. 129, n. 2, p. 188-195, fev. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/msy.2001.110023>.

DELIS, Konstantinos T.; NICOLAIDES, Andrew N. Effect of Intermittent Pneumatic Compression of Foot and Calf on Walking Distance, Hemodynamics, and Quality of Life in Patients With Arterial Claudication. **Annals Of Surgery**, [S.L.], v. 241, n. 3, p. 431-441, mar. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000154358.83898.26>.

DELIS, Kt; AZIZI, Za; STEVENS, Rjg; WOLFE, Jhn; NICOLAIDES, An. Optimum Intermittent Pneumatic Compression Stimulus for Lower-limb Venous Emptying. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 261-269, mar. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.1999.1047>.

ELLUL, Christian; GATT, Alfred. Transcutaneous calf-muscle electro-stimulation: a prospective treatment for diabetic claudicants?. **Diabetes And Vascular Disease Research**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 442-444, 20 ago. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1479164116664287>.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. **Guideline on GCP compliance in relation to trial master file 5 (paper and/or electronic) for content, management, 6 archiving, audit and inspection of clinical trials**. 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-clinical->

practice-compliance-relation-trial-master-file-paper/electronic-content-management-archiving-audit-inspection-clinical-trials_en.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

EVANS, David Rhodri Scourfield; WILLIAMS, Katherine J.; STRUTTON, Paul H.; DAVIES, Alun H. The comparative hemodynamic efficacy of lower limb muscles using transcutaneous electrical stimulation. **Journal Of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 206-214, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.10.009>.

FAGHRI, P.D.; VAN MEERDERVORT, H.F. Pompe; GLASER, R.M.; FIGONI, S.F. Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty. **Ieee Transactions On Rehabilitation Engineering**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 62-69, mar. 1997. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <http://dx.doi.org/10.1109/86.559350>.

FIRSTKIND LIMITED. **Clinical Studies**. 2021. Disponível em: <https://www.gekodes.com/clinical-studies>. Acesso em: 31 out. 2021.

FLOROVA, Galina; KARANDASHOVA, Sophia; DECLERCK, Paul J.; IDELL, Steven; KOMISSAROV, Andrey A. Remarkable Stabilization of Plasminogen Activator Inhibitor 1 in a “Molecular Sandwich” Complex. **Biochemistry**, [S.L.], v. 52, n. 27, p. 4697-4709, 25 jun. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/bi400470s>.

GEERTS, William H.; PINEO, Graham F.; HEIT, John A.; BERGQVIST, David; LASSEN, Michael R.; COLWELL, Clifford W.; RAY, Joel G. Prevention of Venous Thromboembolism. **Chest**, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 338-400, set. 2004. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338s.

GORGEY, Ashraf S.; BLACK, Christopher D.; ELDER, Christopher P.; DUDLEY, Gary A. Effects of Electrical Stimulation Parameters on Fatigue in Skeletal Muscle. **Journal Of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 684-692, set. 2009. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy (JOSPT). <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2009.3045>.

GOULD, Michael K.; GARCIA, David A.; WREN, Sherry M.; KARANICOLAS, Paul J.; ARCELUS, Juan I.; HEIT, John A.; SAMAMA, Charles M. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. **Chest**, [S.L.], v. 141, n. 2, p. 227-277, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>.

GRASSI, Davide; AGGIO, Annalisa; ONORI, Luciano; CROCE, Giuseppe; TIBERTI, Sergio; FERRI, Claudio; FERRI, Livia; DESIDERI, Giovambattista. Tea, Flavonoids, and Nitric Oxide-Mediated Vascular Reactivity. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 138, n. 8, p. 1554-1560, 1 ago. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jn/138.8.1554s>.

GRIFFIN, M.; NICOLAIDES, A.N.; BOND, D.; GEROULAKOS, G.; KALODIKI, E. The Efficacy of a New Stimulation Technology to Increase Venous Flow and Prevent Venous Stasis. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 766-771, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.06.019>.

HAJIBANDEH, S; HAJIBANDEH, S; ANTONIOU, Ga; SCURR, Jrh; TORELLA, F. Neuromuscular electrical stimulation for thromboprophylaxis: a systematic

review. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S.L.], v. 30, n. 9, p. 589-602, 6 jan. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355514567731>.

HARDING, K (org.). **A Prospective, Multicentre, Randomised, Assessor Blinded Study Comparing the Efficacy, Including Patient Reported Outcomes of Two Different Daily geko™ Treatment Durations in Conjunction With Standard Care, With Each Other and to Standard Care Alone, in Patients With Venous Leg Ulcers**. 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03396731>. Acesso em: 14 nov. 2021.

HARRIS, Linda; DRYJSKI, Maciej. **Epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral artery disease**. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-natural-history-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease>. Acesso em: 02 jan. 2017.

HAYES, Maria; TIWARI, Brijesh. Bioactive Carbohydrates and Peptides in Foods: an overview of sources, downstream processing steps and associated bioactivities. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 22485-22508, 17 set. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms160922485>.

IBRAMED. **Neurodyn II**: manual de uso. Manual de uso. 2012. Disponível em: https://d24kgseos9bn1o.cloudfront.net/hsmed/imagens/files/manuais/_neurodyn-ii-ibramed.pdf. Acesso em: 24 nov. 2021.

ICH EXPERT WORKING GROUP. **ICH Harmonized Tripartite Guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use**. 1994. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf. Acesso em: 20 jan. 2020.

IZUMI, Masashi; IKEUCHI, Masahiko; ASO, Koji; SUGIMURA, Natsuki; KAMIMOTO, Yuko; MITANI, Tetsuya; UETA, Tadashi; SATO, Takayuki; YOKOYAMA, Masataka; SUGIURA, Tetsuro. Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 3317-3323, 24 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-014-3141-z>.

JAWAD, Huda; BAIN, Duncan S.; DAWSON, Helen; CRAWFORD, Kate; JOHNSTON, Atholl; TUCKER, Arthur. The effectiveness of a novel neuromuscular electrostimulation method versus intermittent pneumatic compression in enhancing lower limb blood flow. **Journal Of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 160-165, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.10.052>.

JORIS, P.J.; ZEEGERS, M.P.; MENSINK, R.P. Weight loss improves fasting flow-mediated dilation in adults: a meta-analysis of intervention studies. **Atherosclerosis**, [S.L.], v. 235, n. 2, p. 119-120, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.328>.

KAJI, Hiroshi. Adipose Tissue? Derived Plasminogen Activator Inhibitor?1 Function and Regulation. **Comprehensive Physiology**, [S.L.], p. 1873-1896, 15 set. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c160004>.

KARATZI, Kalliopi; RONTYOYANNI, Victoria G.; PROTOGEROU, Athanase D.; GEORGOULIA, Aggeliki; XENOS, Konstantinos; CHRYSOU, John; SFIKAKIS, Petros P.; SIDOSSIS, Labros S. Acute effects of beer on endothelial function and hemodynamics: a single-blind, crossover study in healthy volunteers. **Nutrition**, [S.L.], v. 29, n. 9, p. 1122-1126, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.016>.

KAVROS, Steven J.; DELIS, Konstantinos T.; TURNER, Norman S.; VOLL, Anthony E.; LIEDL, Davis A.; GLOVICZKI, Peter; ROOKE, Thom W. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 543-549, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.043>.

KAY, Colin D.; KRIS-ETHERTON, Penny M.; WEST, Sheila G. Effects of antioxidant-rich foods on vascular reactivity: review of the clinical evidence. **Current Atherosclerosis Reports**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 510-522, nov. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-006-0027-7>.

KEARON, Clive; AKL, Elie A.; ORNELAS, Joseph; BLAIVAS, Allen; JIMENEZ, David; BOUNAMEAUX, Henri; HUISMAN, Menno; KING, Christopher S.; MORRIS, Timothy A.; SOOD, Namita. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. **Chest**, [S.L.], v. 149, n. 2, p. 315-352, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.

KITCHEN, Sheila. **Eletroterapia: Prática Baseada em Evidências**. 11. ed. São Paulo: Manole, 2003. 360 p.

KOHRO, S.; YAMAKAGE, M.; SATO, K.; SATO, J.-I.; NAMIKI, A. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 660-664, maio 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00661.x>.

LABROPOULOS, Nicos; LEON, Luis R.; BHATTI, Ahmad; MELTON, Steven; KANG, Steven S.; MANSOUR, Ashraf M.; BERGE, Marc. Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression in patients with critical limb ischemia. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 710-716, out. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2005.05.051>.

LANDIS, E. M.; GIBBON, J. H. Effects of Alternate Suction and Pressure on Circulation in the Lower Extremities. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 593-595, 1 fev. 1933. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-30-6586>.

LATTIMER, Christopher R.; AZZAM, Mustapha; PAPACONSTANDINOU, Jason A.; VILLASIN, Michael; ASH, Stephen; KALODIKI, Evi. Neuromuscular electrical stimulation reduces sludge in the popliteal vein. **Journal Of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 154-162, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.09.008>.

LAURET, Gert Jan; FAKHRY, Farzin; FOKKENROOD, Hugo Jp; HUNINK, M G Myriam; TEIJINK, Joep Aw; SPRONK, Sandra. Modes of exercise training for intermittent claudication. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 1-30, 4 jul. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009638.pub2>. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009638.pub2/full>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LOBASTOV, K; BARINOV, V; LABERKO, L; OBOLENSKY, V; BOYARINTSEV, V; RODOMAN, G. Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention. **International Angiology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 42-49, fev. 2014.

LOUBSER, P G; CARDUS, D; PICKARD, L R; MCTAGGART, W G. Effects of unilateral, low-frequency, neuromuscular stimulation on superficial circulation in lower extremities of patients with peripheral vascular disease. **Medical Instrumentation**, [S. L.], v. 22, n. 2, p. 1-2, abr. 1988.

LYONS, G.M.; LEANE, G.e.; CLARKE-MOLONEY, M.; O'BRIEN, J.V.; GRACE, P.A. An investigation of the effect of electrode size and electrode location on comfort during stimulation of the gastrocnemius muscle. **Medical Engineering & Physics**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 873-878, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2004.08.003>.

LYONS, G.M.; LEANE, G.e.; GRACE, P.A. The Effect of Electrical Stimulation of the Calf Muscle and Compression Stocking on Venous Blood Flow Velocity. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 564-566, jun. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2002.1652>.

MCCARTY, Mark F; DINICOLANTONIO, James J; O'KEEFE, James H. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health: table 1. **Open Heart**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 262, jun. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-000262>.

MIFSUD, Maximilian; CASSAR, Kevin. The Use of Transcutaneous Electrical Stimulation of the Calf in Patients Undergoing Infrainguinal Bypass Surgery. **Annals Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 1524-1532, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2015.05.040>.

MOLONEY, M. Clarke; LYONS, G.M.; BREEN, P.; BURKE, P.e.; GRACE, P.A. Haemodynamic Study Examining the Response of Venous Blood Flow to Electrical Stimulation of the Gastrocnemius Muscle in Patients with Chronic Venous Disease. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 300-305, mar. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.08.003>.

MORAN, Patrick s; TELJEUR, Conor; HARRINGTON, Patricia; RYAN, Mairin. A systematic review of intermittent pneumatic compression for critical limb ischaemia. **Vascular Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 41-50, 30 set. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863x14552096>.

MORRIS, Rhys J.; WOODCOCK, John P. Evidence-Based Compression. **Annals Of Surgery**, [S.L.], v. 239, n. 2, p. 162-171, fev. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000109149.77194.6c>.

NAAMAN, Saad C.; STEIN, Richard B.; THOMAS, Charles. Minimizing Discomfort with Surface Neuromuscular Stimulation. **Neurorehabilitation And Neural Repair**, [S.L.], v. 14,

n. 3, p. 223-228, set. 2000. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/154596830001400308>.

NELSON, Roger M. **Eletroterapia clínica**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2012. 600 p.

NOGUCHI, Katsuhiko; MATSUZAKI, Toshihiro; SAKANASHI, Mayuko; HAMADATE, Naobumi; UCHIDA, Taro; KINA-TANADA, Mika; KUBOTA, Haruaki; NAKASONE, Junko; SAKANASHI, Matao; UEDA, Shinichiro. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 217-222, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphs.2015.01.003>.

NOUMAIRI, Mohammed; BOUALLALA, A.; MIR, Siham El; ALLAM, Alzahraa A.; OUMRI, Ahmed A. El. Rehabilitation of patients with peripheral arterial disease. **Annals Of Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 70, p. 102864, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102864>.

OJIMA, Masahiro; TAKEGAWA, Ryosuke; HIROSE, Tomoya; OHNISHI, Mitsuo; SHIOZAKI, Tadahiko; SHIMAZU, Takeshi. Hemodynamic effects of electrical muscle stimulation in the prophylaxis of deep vein thrombosis for intensive care unit patients: a randomized trial. **Journal Of Intensive Care**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-7, 13 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-016-0206-8>.

OURIEL, Kenneth; FOWL, Richard J.; DAVIES, Mark G.; FORBES, Thomas L.; GAMBHIR, Raghvinder P.s.; MORALES, Jose Pablo; RICCI, Michael A. Reporting standards for adverse events after medical device use in the peripheral vascular system. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 776-786, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.059>.

PADBERG, Frank T; JOHNSTON, Mark V; SISTO, Sue Ann. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 79-87, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2003.09.036>.

PAVON, Juliessa M.; ADAM, Soheir S.; RAZOUKI, Zayd A.; MCDUFFIE, Jennifer R.; LACHIEWICZ, Paul F.; KOSINSKI, Andrzej S.; BEADLES, Christopher A.; ORTEL, Thomas L.; NAGI, Avishek; WILLIAMS, John W. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: a systematic review. **The Journal Of Arthroplasty**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 524-532, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2015.09.043>.

PINA-CABRAL, J. M.; RODRIGUES, Custodio. Blood Catecholamine Levels, Factor VIII and Fibrinolysis after Therapeutic Electroshock. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 371-380, nov. 1974. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1974.tb00818.x>.

PORTER, John M.; MONETA, Gregory L. Reporting standards in venous disease: an update. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 635-645, abr. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70195-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70195-8).

PRŠERN-ŠTRUKELJ, Metka; POREDOŠ, Pavel. The Influence of Electrostimulation on the Circulation of the Remaining Leg in Patients with One-Sided Amputation. **Angiology**, [S.L.],

v. 53, n. 3, p. 329-335, maio 2002. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/000331970205300311>.

RAITAKARI, Olli T.; CELERMAJER, David S. Research Methods in Human Cardiovascular Pharmacology edited by Dr S. Maxwell and Prof. D. Webb. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 397-404, nov. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00277.x>.

RATHBUN, Suman. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. **Circulation**, [S.L.], v. 119, n. 15, p. 480-482, 21 abr. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.841403>.

RIJKEN, D.C.; SAKHAROV, D.V. Basic Principles in Thrombolysis: regulatory role of plasminogen. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 103, p. 41-49, set. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00296-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00296-1).

RUTHERFORD, Robert B.; BAKER, J. Dennis; ERNST, Calvin; JOHNSTON, K. Wayne; PORTER, John M.; AHN, Sam; JONES, Darrell N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 517-538, set. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4).

SANDERSON, Peter; OLTHOF, Margreet; GRIMBLE, Robert F.; CALDER, Philip C.; GRIFFIN, Bruce A.; ROOS, Nicole M. de; BELCH, Jill J. F.; MULLER, David P. R.; VITA, Joseph A. Dietary lipids and vascular function: uk food standards agency workshop report. **British Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 491-500, mar. 2004. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1079/bjn20031034>.

SCHLEEF, Raymond R.; LOSKUTOFF, David J. Fibrinolytic System of Vascular Endothelial Cells. Role of plasminogen activator inhibitors. **Pathophysiology Of Haemostasis And Thrombosis**, [S.L.], v. 18, n. 4-6, p. 328-341, 1988. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000215815>.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Bmj**, [S.L.], v. 340, n. 231, p. 332-332, 23 mar. 2010. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c332>.

SEALS, Douglas R.; JABLONSKI, Kristen L.; DONATO, Anthony J. Aging and vascular endothelial function in humans. **Clinical Science**, [S.L.], v. 120, n. 9, p. 357-375, 18 jan. 2011. Portland Press Ltd. <http://dx.doi.org/10.1042/cs20100476>.

SOCIAL PSYCHOLOGY NETWORK. **Research Randomizer**. 2021. Disponível em: <https://www.randomizer.org/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

STEFANELLO, Naiara; SPANEVELLO, Roselia Maria; PASSAMONTI, Sabina; PORCIÖNCULA, Lisiane; BONAN, Carla Denise; OLABIYI, Ayodeji Augustine; ROCHA, João Batista Teixeira da; ASSMANN, Charles Elias; MORSCH, Vera Maria; SCHETINGER, Maria Rosa Chitolina. Coffee, caffeine, chlorogenic acid, and the purinergic system. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 123, p. 298-313, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.005>.

SULTAN, Sherif; HAMADA, Nader; SOYLU, Esraa; FAHY, Anne; HYNES, Niamh; TAWFICK, Wael. Sequential compression biomechanical device in patients with critical limb ischemia and nonreconstructible peripheral vascular disease. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 440-447, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.057>.

SUMMERS, Jennifer A.; CLINCH, James; RADHAKRISHNAN, Muralikrishnan; HEALY, Andy; MCMILLAN, Viktoria; MORRIS, Elizabeth; RUA, Tiago; OFUYA, Mercy; WANG, Yanzhong; DIMMOCK, Paul W. The geko™ Electro-Stimulation Device for Venous Thromboembolism Prophylaxis: a nice medical technology guidance. **Applied Health Economics And Health Policy**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 135-147, 18 nov. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-014-0139-0>.

SUN-EDELSTEIN, Christina; MAUSKOP, Alexander. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. **The Clinical Journal Of Pain**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 446-452, jun. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ajp.0b013e31819a6f65>.

TAKADA, Akikazu; TAKADA, Yumiko; URANO, Tetsumei. The physiological aspects of fibrinolysis. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 76, n. 1, p. 1-31, out. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848\(94\)90204-6](http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848(94)90204-6).

TUCKER, A. T.; MAASS, A; BAIN, D. S.; CHEN, L-H; AZZAM, M; DAWSON, H; A JOHNSTON, Augmentation of venous, arterial and microvascular blood supply in the leg by isometric neuromuscular stimulation via the peroneal nerve. **International Journal Of Angiology**, [S.L.], v. 19, n. 01, p. 31-37, mar. 2010. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1278361>.

URANO, T.; CASTELLINO, F. J.; SUZUKI, Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1487-1497, 22 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14157>.

URBANKOVA, Jana; QUIROZ, Rene; KUCHER, Nils; GOLDHABER, Samuel Z. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 94, n. 12, p. 1181-1185, 2005. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1160/th05-04-0222>.

VAN BELLE, Gerald; FISHER, Lloyd D.; HEAGERTY, Patrick J.; LUMLEY, Thomas. **Biostatistics: A Methodology For the Health Sciences**. 2. ed. Seattle: Wiley-Interscience, 2004.

VELMAHOS, George C.; PETRONE, Patrizio; CHAN, Linda S.; HANKS, Sue Ellen; BROWN, Carlos V.; DEMETRIADES, Demetrios. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. **Surgery**, [S.L.], v. 137, n. 5, p. 493-498, maio 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2005.01.010>.

WAINWRIGHT, Thomas W.; BURGESS, Louise C.; MIDDLETON, Robert G. A feasibility randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of a novel neuromuscular electro-stimulation device in preventing the formation of oedema following total hip replacement

surgery. **Heliyon**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 1-14, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00697>.

WARWICK, D. J.; SHAIKH, A.; GADOLA, S.; STOKES, M.; WORSLEY, P.; BAIN, D.; TUCKER, A. T.; GADOLA, S.D. Neuromuscular electrostimulation via the common peroneal nerve promotes lower limb blood flow in a below-knee cast. **Bone & Joint Research**, [S.L.], v. 2, n. 9, p. 179-185, set. 2013. British Editorial Society of Bone & Joint Surgery. <http://dx.doi.org/10.1302/2046-3758.29.2000176>.

WASSEF, Bishoy; KOHANSIEH, Michelle; MAKARYUS, Amgad N. Effects of energy drinks on the cardiovascular system. **World Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 796-806, 26 nov. 2017. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v9.i11.796>.

WEIGHT, H. Payling; OSBORN, S.B.; EDMONDS, Deniseg. EFFECT OF POSTOPERATIVE BED REST AND EARLY AMBULATION ON THE RATE OF VENOUS BLOOD-FLOW. **The Lancet**, [S.L.], v. 257, n. 6645, p. 22-25, jan. 1951. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)93496-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(51)93496-4).

WERFEN NORTH AMERICA. **Família ACL TOP Série**. Disponível em: <https://www.werfen.com/pt/pt-pt/familia-acl-top-serie>. Acesso em: 24 nov. 2021.

WERFEN NORTH AMERICA. **HemosIL Reagents**. Disponível em: <https://www.werfen.com/na/en/hemosil-reagents>. Acesso em: 24 nov. 2021.

WEST, Sheila G. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. **Current Atherosclerosis Reports**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 446-455, nov. 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-001-0034-7>.

WILLIAMS, K. J.; BABBER, A.; RAVIKUMAR, R.; DAVIES, A. H. Non-Invasive Management of Peripheral Arterial Disease. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 387-406, 2016. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/5584_2016_129.

WILLIAMS, K. J.; MOORE, Hm; DAVIES, Ah. Haemodynamic changes with the use of neuromuscular electrical stimulation compared to intermittent pneumatic compression. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 365-372, 10 abr. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355514531255>.

WITTENS, C.; DAVIES, A.H.; BÆKGAARD, N.; BROHOLM, R.; CAVEZZI, A.; CHASTANET, S.; WOLF, M. de; EGGEN, C.; GIANNOUKAS, A.; GOHEL, M. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 678-737, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>.

WRIGHT, H. P.; OSBORN, S. B. EFFECT OF POSTURE ON VENOUS VELOCITY, MEASURED WITH ²⁴NaCl. **Heart**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 325-330, 1 jul. 1952. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.14.3.325>.

YANG, Siyuan; LIU, Lin; MENG, Like; HU, Xuanyi. Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in Guinea pigs

fed on a high-fat diet. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 297, p. 1-7, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2018.10.006>.

ZHENG, Jie; ZHOU, Yue; LI, Sha; ZHANG, Pei; ZHOU, Tong; XU, Dong-Ping; LI, Hua-Bin. Effects and Mechanisms of Fruit and Vegetable Juices on Cardiovascular Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 555, 4 mar. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18030555>.

APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA APLICAÇÃO DA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR SOBRE A HEMODINÂMICA DE MEMBROS INFERIORES E SOBRE A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SISTÊMICA

Pesquisador: JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIÚBA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30680120.0.0000.6411

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.105.040

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

A prevalência das doenças vasculares periféricas está em ascensão, principalmente devido ao aumento dos seus fatores de risco, como o envelhecimento da população. As três mais prevalentes, com significado clínico, são a doença aterosclerótica oclusiva periférica (DAOP), a insuficiência venosa crônica (IVC) e o tromboembolismo venoso (TEV). Contexto. O exercício físico muscular é um estímulo ao desenvolvimento circulatório. Mas nem sempre ele é possível. Nesse contexto, houve o desenvolvimento da terapia por compressão pneumática intermitente e, mais recentemente, da estimulação elétrica neuromuscular. Há evidência que demonstre que o uso da eletroestimulação neuromuscular aumenta o fluxo arterial e venoso de membros inferiores e previne a ocorrência de TEV. Os efeitos do equipamento eletroestimulador sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso em membros inferiores de indivíduos saudáveis serão avaliados por meio de ultrassonografia dos membros inferiores, com avaliação de velocidade de pico sistólico e volume de fluxo. Os efeitos sobre o sistema fibrinolítico serão avaliados por meio de análise laboratorial do tempo de lise de euglobulina, dosagem sérica de ativador tecidual de plasminogênio e dosagem sérica de inibidor do ativador de plasminogênio tipo-1. Os efeitos sistêmicos da eletroestimulação

Endereço: Chácara Bagagnoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3885-1639

CEP: 13.018-070

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.188/10

sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso serão demonstrados pela avaliação ultrassonográfica do membro inferior contralateral. A segurança e tolerabilidade do uso do equipamento eletroestimulador em indivíduos saudáveis será verificada por meio da presença de eventos adversos e score de tolerância.

Critério de Inclusão: Os indivíduos serão incluídos se: 1. Tiverem idade entre 18 e 40 anos; 2. Assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido; 3. Tiverem índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 34 kg/m²
Tamanho da amostra: 10 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

a) Avaliar os efeitos da eletroestimulação neuromuscular sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso em membros inferiores de indivíduos saudáveis. b) Avaliar os efeitos sobre o sistema fibrinolítico. c) Demonstrar os efeitos sistêmicos da eletroestimulação neuromuscular. **Objetivo Secundário:** Avaliar a segurança e tolerabilidade do uso do equipamento eletroestimulador neuromuscular em indivíduos saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Entendem-se por riscos os eventos adversos que são esperados. Nesses, enquadram-se os seguintes: a) Irritação da pele; b) queimaduras sob eletrodos. **Benefícios:** Com a comprovação de incremento de fluxo arterial e venoso; de atividade do sistema fibrinolítico; dos efeitos sistêmicos da eletroestimulação sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso e de segurança e tolerabilidade do uso de equipamento eletroestimulador, há a possibilidade do uso do mesmo no arsenal terapêutico para as doenças vasculares.

Benefícios:

Com a comprovação de incremento de fluxo arterial e venoso; de atividade do sistema fibrinolítico; dos efeitos sistêmicos da eletroestimulação sobre fluxo sanguíneo arterial e venoso e de segurança e tolerabilidade do uso de equipamento eletroestimulador, há a possibilidade do uso do mesmo no arsenal terapêutico para as doenças vasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante. Custo de R\$29.000,00. Trata-se de estudo com uso de dispositivo autorizado pela ANVISA e implemento utilizado e aceito em tratamentos, como reabilitação em fisioterapia. O pesquisador informa que trata-se de equipamento registrado na ANVISA e com indicação

Endereço: Chacara Butignoll, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.616-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3809-1690 E-mail: uep@fmb.unesp.br



Contribuição do Parecer: 4.182.840

semelhante ao registrado na ANVISA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatórios:

Termos obrigatórios foram apresentados, incluindo anuência do HCFMB. O TCLE foi apresentado, conforme Resolução 459/2012.

Recomendações:

apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais e critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 16/06/2020, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

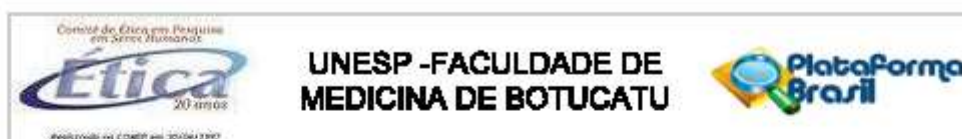
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Esta parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1528752.pdf	31/06/2020 23:30:16		Acesso
Outros	Carta_resposta_PB_PARECER_CONS_URBANCIAO_CEP_4048133.docx	31/06/2020 23:28:32	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIJUBA	Acesso
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2020_06_09/versoesplataformabrasil_reviseada.docx	09/06/2020 23:34:14	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIJUBA	Acesso
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativas de	TCLE_18anos_revisao.docx	09/06/2020 23:32:58	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIJUBA	Acesso

Endereço: Chácara Duignan II, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.016-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3802-1000 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.188.040

Ausência	TCLE_18anos_revisao.docx	09/06/2020 23:32:58	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIUBA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	02/04/2020 18:44:36	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIUBA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuencialcSlpa782020.pdf	02/04/2020 18:44:26	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIUBA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Biorrepositorio_amostras_nao_armazenadas.docx	02/04/2020 18:43:56	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIUBA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_originaisassinada_2x.pdf	02/04/2020 18:38:50	JAMIL VICTOR DE OLIVEIRA MARIUBA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Junho de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador(a))

Endereço: Chácara Buígnoli, s/n
 Bairro: Rubião Júnior CEP: 13.616-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3809-1630 E-mail: oep@fmb.unesp.br