

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

Tese de Doutorado

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR PÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Luma Zanatta de Oliveira

Porto Alegre,
2021

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

**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NEUROMUSCULAR PÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Luma Zanatta de Oliveira

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Graciele Sbruzzi.

Porto Alegre,
2021

FICHA DE CATALOGAÇÃO

CIP - Catalogação na Publicação

Zanatta de Oliveira, luma
Estimulação elétrica neuromuscular pós transplante
de pulmão / luma Zanatta de Oliveira. -- 2021.
52 f.
Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Transplante de pulmão. 2. Estimulação elétrica .
3. Reabilitação Pulmonar. I. Sbruzzi, Graciele,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

“Aos pacientes que possibilitaram o desenvolvimento desse estudo. Muito obrigada pela disponibilidade, atenção e carinho.”

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado incentivando, apoiando, dando amor e carinho. Não tenho palavras para agradecer tudo que sempre fazem por mim. Com certeza que não teria chegado até aqui, se não fosse pelo apoio de vocês.

À minha querida amiga de todas as horas, Nathália Schneider. Mesmo de longe se fez muito presente e o teu apoio foi fundamental.

À minha querida amiga, Aline Miozzo. Muito obrigada pelo acolhimento em Porto Alegre, por sempre escutar meus desabafos, inseguranças e compartilhar comigo momentos de alegria. Com certeza, minha fase em POA foi muito mais leve porque tenho você. Muito obrigada por estar ao meu lado nessa jornada.

As minhas colegas, Amanda, Tatiana, Ana Paula, Gabriela e Jociane. Obrigada pela ajuda durante as coletas. Vocês foram fundamentais.

À minha parceira de doutorado e amiga, Isadora Sisto que encarou esse desafio junto comigo. Obrigada pela parceria e amizade.

As minhas colegas Renata Saltiel e Aline Azambuja. Obrigada por sempre estarem comigo durante essa caminhada, pela ajuda e amizade. Com certeza, vocês tornaram esse processo mais leve e divertido.

À minha orientadora profa. Dra Graciele Sbruzzi. Obrigada pela confiança, paciência e excelente orientação. Aprendi muito com você.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
21. Doença pulmonar intersticial.....	14
2.1.1 Etiologia.....	14
2.1.2 Fisiopatologia.....	15
3. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	16
4. Transplante pulmonar.....	16
4.1 Indicações e contraindicações.....	17
4.2 Transplante pulmonar e Corona Vírus.....	18
4.3 Fraqueza muscular no transplante pulmonar.....	18
4.4 Reabilitação no transplante pulmonar.....	19
4.5 Reabilitação através da Estimulação Elétrica Neuromuscular.....	20
4.6 Fraqueza muscular em pacientes críticos.....	21
4.7 Estimulação Elétrica Neuromuscular em pacientes críticos.....	22
5. JUSTIFICATIVA.....	25
6. OBJETIVOS.....	26
6.1 Objetivo geral.....	26
6.2 Objetivos específicos.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
8. ARTIGO CIENTÍFICO I.....	32
9. CONCLUSÃO.....	51
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;

GC – Grupo controle;

GI – Grupo intervenção;

EENM – Estimulação elétrica neuromuscular;

TXP – Transplante pulmonar;

TX - Transplante;

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;

VMI – Ventilação mecânica invasiva;

TSL – Teste senta e levanta;

MRC – *Medical Research Council*;

TC6min – Teste de caminhada de seis minutos;

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1: Características da amostra.....	46
Tabela 2: Efeitos pré e pós-intervenção para força muscular e..... capacidade funcional.	48
Tabela 3. Resposta pré e pós-intervenção para espessura muscular,..... área da secção transversa e ecogenicidade.	49

LISTA DE FIGURAS

Artigo

Figura 1. Fluxograma50

RESUMO

Introdução: Após o transplante (TX) pulmonar, algumas complicações como redução da massa muscular, fraqueza muscular e incapacidade funcional podem ser observadas. A reabilitação com estimulação elétrica neuromuscular (EENM) é importante para a recuperação do indivíduo, nos aspectos funcionais, e na minimização no tempo de internação hospitalar. O objetivo principal foi comparar o efeito da EENM com a fisioterapia convencional sobre a morfologia do músculo quadríceps femoral e, secundariamente sobre a força muscular e capacidade funcional em pacientes pós transplante de pulmão (TXP). Foram randomizados 15 pacientes: seis no grupo intervenção (GI) que receberam EENM e fisioterapia e nove no grupo controle (GC) que receberam apenas a fisioterapia. A avaliação de força (através do teste senta e levanta – TSL e MRC – *Medical Research Council*) e morfologia muscular (por ultrassonografia) foi realizada em três momentos: na UTI (pré) antes de iniciar o acompanhamento; alta da UTI e nas unidades de internação pré alta hospitalar (pós); e a capacidade funcional (através do teste de caminhada de seis minutos – TC6) foi avaliada pré TXP e após alta hospitalar. Não houve diferença entre os grupos em relação a força muscular e a capacidade funcional. Contudo, nas avaliações de morfologia muscular, o GI apresentou melhora na espessura do vasto lateral direito (VLD) em relação ao GC ($p < 0,01$) e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral e aumento na área da secção transversa intra grupo. O tamanho de efeito intra-grupos foi considerado para o TSL fraco (0,23) e alto para o TC6 (1,00) para o GC e para o GI médio (0,53) e fraco (0,30) e, entre-grupos o TSL apresentou tamanho de efeito alto e no TC6 tamanho de efeito médio (0,539), para GC. Concluímos que o GI apresentou melhora na espessura muscular do VLD comparado ao GC e o GC apresentou redução na espessura de reto femoral. Porém, a EENM não foi capaz de fornecer benefícios nos demais desfechos e demais musculaturas. Portanto, são necessários mais estudos com maior tamanho amostral.

Palavras-chave: Transplante de pulmão; Ensaio clínico randomizado; Estimulação elétrica; Reabilitação pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: After lung transplantation (TX), some complications such as reduced muscle mass, muscle weakness and functional disability can be observed. Rehabilitation with neuromuscular electrical stimulation (NMES) is important for the recovery of the individual, in the positive aspects and in minimizing the length of hospital stay. The main objective was to compare the effect of NMES with conventional physiotherapy on the morphology of the quadriceps femoris muscle and, secondarily, on muscle strength and functional capacity in patients after lung transplantation (LTx). Fifteen patients were randomized: six in the intervention group (IG) who received NMES and physical therapy and nine in the control group (CG) who received only physical therapy. The evaluation of strength (through the sit-and-stand test - SST10 and MRC - Medical Research Council) and muscle morphology (by ultrasound) was carried out in three moments: in the ICU (pre) before starting the follow-up; discharge from the ICU and in the pre-hospital discharge units (post); and functional capacity (through the six-minute walk test - 6MWT) was assessed before LTx and after hospital discharge. There was no difference between the groups regarding muscle strength and functional capacity. However, in muscle morphology assessments, the IG showed an improvement in the thickness of the vastus lateralis right (VLD) in relation to the CG ($p < 0.01$) and the CG showed a reduction in the thickness of the femoral rectum and an increase in the area of the intra transversal section. group. The intra-group effect size was considered for the weak SST10 (0.23) and high for the 6MWT (1.00) for the CG and for the medium (0.53) and weak (0.30) IG, and, between groups, the SST10 had a high effect size and, in the 6MWT, a medium effect size (0.539), for CG. We concluded that the IG showed an improvement in the muscular thickness of the VLD compared to the CG and the CG showed a reduction in the thickness of the rectus femoris. However, NMES was not able to provide benefits in other outcomes and other muscles. Therefore, more studies with a larger sample size are needed.

Keywords: Lung transplantation; Randomized clinical trial; Electrical stimulation; Pulmonary rehabilitation.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão (TXP) é uma das opções de tratamento quando alguma pneumopatia encontra-se em estágio avançado. Cabe lembrar que não existe prioridade para transplante (TX) na fila de espera, mas a única indicação é a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias pós TXP segundo a legislação brasileira.¹ Na última década, a sobrevida aumentou de 4,3 anos (1990 -1998) para 6,5 anos (2009 -2016) e após o primeiro ano de TX a média é de 8,3 anos.² O grande volume de cirurgias e a organização pré-operatória com receptor e doador do TX, são indicativos positivos para esse aumento.³ Embora a qualidade de vida geralmente melhora após o TXP, a funcionalidade desses pacientes pode permanecer inferior a indivíduos saudáveis da mesma idade.^{4,5} Isso porque, os receptores apresentam no pré operatório redução na resistência e força do músculo quadríceps femoral e essas alterações podem permanecer por até três anos após receber o órgão.⁶ Além disso, os medicamentos imunossupressores podem causar disfunção mitocondrial, inibição da expressão de hipertrofia muscular e genes de remodelação que alteram a energia do metabolismo^{7,8}, contribuindo para o diagnóstico de sarcopenia.

Dessa maneira, a redução da atividade física e a atrofia muscular esquelética pós cirurgia acabam sendo inevitável e geram uma cascata de efeitos negativos nos pacientes, que ficam vulneráveis a quedas, fraturas, alterações de mobilidade, redução da qualidade de vida e mortalidade. Somado a isso, o desuso da musculatura do quadríceps femoral ocasiona redução da utilização de oxigênio, menor atividade das enzimas oxidativas e acidose láctica⁹. Contribuindo para redução da força muscular periférica e capacidade funcional limitada.

Nesse sentido, protocolos de estimulação elétrica neuromuscular (EENM) são aplicados na reabilitação para prevenir e treinar a fraqueza muscular do músculo quadríceps femoral. Unidades nervosas recrutadas pela corrente elétrica, ativam as fibras musculares e podem melhorar a força muscular, resistência, preservar o músculo e massa muscular após período reduzido de mobilidade devido a doença, lesão ou cirurgia.^{10, 11} Desse modo, a EENM é utilizada como estratégia de um programa de reabilitação para indivíduos que em decorrência de alguma doença estão inativos.¹⁰

Valenzuela et al¹² realizaram uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados, para avaliar a EENM em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise. Dos desfechos avaliados, força do músculo quadríceps femoral, preensão palmar, capacidade funcional, arquitetura muscular, qualidade de vida e variáveis bioquímicas e cardiovasculares, os autores concluíram em seu estudo, que: a EENM é segura, prática e

eficaz na capacidade funcional e força muscular para pacientes em hemodiálise. Já Sumin et al,¹³ aplicaram a EENM na reabilitação precoce de 19 pacientes com complicações no pós operatório de cirurgia cardiovascular. Os autores encontraram resultados significativos no grupo EENM apenas para a força dos extensores do joelho, em relação aos outros desfechos (preensão palmar, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e área da secção transversa) não houve diferença entre os grupos avaliados. No entanto, apesar de encontrarmos na literatura estudos com a EENM em diferentes populações, as evidências são escassas em relação a essa modalidade terapêutica e pacientes pós TX. Até o momento, dois estudos avaliaram os efeitos da EENM em pacientes após TX: Hanada et al¹⁴ avaliou os desfechos de espessura, força muscular e capacidade funcional pós TX de fígado e, Vaquero et al¹⁵ analisou o pico de VO₂ após TX cardíaco. Em nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram os efeitos da EENM em pacientes pós TXP que avaliaram os efeitos em desfechos, como arquitetura e ecogenicidade muscular.

Assim, essa tese de doutoramento tem como objetivos comparar o efeito da EENM com a fisioterapia convencional, sobre a força muscular, capacidade funcional, arquitetura e ecogenicidade muscular do músculo quadríceps femoral em pacientes pós TXP, através de um ensaio clínico randomizado.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Pulmonar Intersticial

Mais de 200 diferentes tipos de doenças são classificados como Doença Pulmonar Intersticial (DPI) ou também conhecidas, como doenças difusas do parênquima. Seu diagnóstico é dado através de exames clínicos, patológicos e radiográficos. Apesar da terminologia confusa, sabe-se que fatores inflamatórios e de fibrose estão presentes nos achados patológicos, que se estendem do interstício ao parênquima (alvéolos)¹.

2.1.1 Etiologia

A classificação clínica separa a DPI em fatores exógenos e endógenos, e DPI sem causa identificável é agrupada em idiopática². As causas conhecidas (exposição ambiental e ocupacional) estão relacionadas com exposição a agentes ocupacionais ou ambientais, podem ser tóxicos para os pulmões em longo prazo. Algumas das exposições mais comuns, são: poeira mineral e orgânica, gases tóxicos, diferentes tipos de pó mineral, sílica, amianto, pó de mina de carvão berílio e metal puro; gases tóxicos inalados (metano e cianeto), atingem as vias aéreas por lesão direta ou por moléculas reativas de oxigênio². Já as doenças autoimunes, como vasculites e doenças do tecido conjuntivo atingem as áreas pulmonares (bronquíolos, parênquima, alvéolos), por esse motivo a DPI é característica das doenças reumatológicas³.

A DPI induzida por medicamentos, pode ocorrer em mais de 350 medicamentos são causadores de complicações pulmonares, por meio de metabólitos reativos ou componente de uma resposta geral. Os padrões comuns, são: pneumonia eosinofílica ou pneumonite por hipersensibilidade. A DPI medicamentosa é diagnosticada através de achados clínicos, após exclusão de outras causas, e no exame radiológico é observado um padrão intersticial, uma vez que, a doença afeta o parênquima⁴. Na Doença Idiopática a característica é por uma combinação de inflamação e fibrose e, é DPI mais comum. Existem sete tipos distintos dessa doença, todos diferenciados por achados clínicos e histopatológicos, sendo a maioria dos casos esporádicos ou genéticos⁵.

As DPIs mais comuns, são⁶:

- Sarcoidose;
- Fibrose pulmonar idiopática;
- Alveolite alérgica extrínseca: reação alérgica a vários agentes orgânicos inalados, é a doença “pulmão do agricultor” ou “doença do criador de aves”;

- Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo;
- Pneumoconiose: agentes inalados no local de trabalho, como por exemplo: silicone, pó de carvão e amianto, que formam cicatrizes e fibrose nos pulmões;
- Doença pulmonar intersticial causada por determinados medicamentos utilizados para tratar outras doenças.

2.1.2 Fisiopatologia

A etiologia é desconhecida, mas todos os subconjuntos da doença compartilham a mesma maneira de desenvolvimento. As alterações morfológicas encontradas no exame histopatológico do parênquima, são: inflamação na porção do pulmão envolvida na troca gasosa (alvéolos, os ductos alveolares e os bronquíolos), proteínas e elementos pró-fibróticos. Essas proteínas, após vários ciclos de ativação, acumulam tecido conjuntivo. O gatilho poderá ser uma fibrose espontânea ou agente conhecido que se deposita no tecido pulmonar⁷. Os sinais e sintomas clássicos, relatados pelos pacientes com DPI é a dispneia, mas as vezes, pode ser somente uma tosse. Alguns exemplos: em pacientes com bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, a tosse geralmente é o sintoma; já na sarcoidose a dor torácica pleurítica é o manifesto. Por outro lado, o paciente poderá ser assintomático, mas apresentar imagens radiográficas anormais⁸.

Além disso, os sintomas de doenças reumatológicas precisam ser considerados. Lembrando sempre que, a dispneia também poderá ser o único sintoma de DPI associada a reumatologia⁸. No exame físico, crepitações bibasilares, podem ser encontradas, baqueteamento digital ou sinais de hipertensão pulmonar, também estão presentes com o avanço da doença⁸.

O tratamento para todos os pacientes sintomáticos envolve uma equipe interdisciplinar, composta por: médicos, enfermeiros, pneumologistas, cirurgião torácico, patologista e radiologista. No estágio inicial, anti-inflamatórios e corticoides são prescritos aos pacientes, mas com a evolução da doença o quadro de desconforto respiratório associado a redução da atividade física, está presente. Nesse sentido, a reabilitação pulmonar é indicada para promover melhor qualidade de vida e minimizar os efeitos causados pelo desconforto respiratório, e em estágio terminal da doença, o TXP é indicado^{9, 10}.

3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A causa mais comum de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC é a fumaça do tabaco, mas outros fatores podem causar ou tornar a DPOC pior, como exposições ambientais e genética. Exposição a poeiras no trabalho, produtos químicos e poluição, podem contribuir para a patologia. DPOC é uma doença que pode ser evitada e tratada. Pacientes com essa patologia clínica, comumente se esforçam para respirar, sentem falta de ar e sensação de cansaço. Alguns sintomas – como falta de ar aparecem durante a realização de exercícios e progridem. Sendo difícil até mesmo inspirar e expirar. Os indivíduos com DPOC, podem ter bronquiolite obstrutiva, enfisema ou combinação de ambos¹¹.

Na bronquiolite, ocorre inflamação e inchaço dentro das vias aéreas. Este estreitamento prejudica o esvaziamento do ar pelos pulmões (expiração). No enfisema, as paredes dos alvéolos são danificados e perdem elasticidade. A combinação de alvéolos não elásticos e estreitamento das vias aéreas, evitam que os pulmões se esvaziem normalmente, levando a hiperinflação pulmonar¹¹.

O tratamento envolve medicamentos (broncodilatadores, anti-inflamatórios, anti- - bióticos) para minimizar os sintomas e prevenir as exacerbações, cessar o tabaco, uso de oxigênio e nutrição adequada. Além disso, programas de reabilitação pulmonar são de suma importância para esses pacientes. No entanto, em quadros mais avançados, o transplante pulmonar é sugerido para melhorar a qualidade de vida¹¹.

4 Transplante Pulmonar

Anualmente mais de 4.600 TXP são realizados no mundo, sendo 55% realizados na América do Norte, 36% na Europa e a maioria são transplantes bilaterais¹². Todos os candidatos aptos a receber o órgão, apresentam doença pulmonar em estágio avançado e qualidade de vida comprometida¹³. Além de vantagens na qualidade de vida, o transplante melhora a sobrevida. Na última década, a sobrevida aumentou de 4,3 anos (1990 -1998) para 6,5 anos (2009 -2016) e após o primeiro ano de TX a média é de 8,3 anos¹⁴. O grande TX (acima de 30 por ano) e a organização pré-operatória com receptor e doador do transplante, são indicativos positivos para esse aumento¹⁵.

4.1 Indicações e contraindicações para transplante pulmonar

O transplante é uma das opções de tratamento quando alguma pneumopatia encontra-se em estágio avançado e cabe ao pneumologista informar o paciente de que esse é uma das opções. Quando o candidato a receber o órgão é selecionado, uma série

de avaliações é realizada até o recebimento do órgão, com uma equipe multidisciplinar, como: serviço social, fisioterapia, cirurgião torácico, infectologista, equipe de enfermagem, nutrição, psicologia além é claro, do pneumologista avaliam o indivíduo a fim de analisar os benefícios e riscos do procedimento¹³. Cabe lembrar que não existe prioridade para transplante na fila de espera, mas a única indicação é a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias pós transplante pulmonar, segundo a legislação brasileira.

São considerados critérios para transplante de pulmão¹³:

- Alto risco (> 50%) de mortalidade em dois anos secundário a pneumopatia caso o transplante pulmonar não seja realizado;
- Alta probabilidade (> 90%) de sobrevida após 90 dias do transplante;
- Alta probabilidade (> 80%) de sobrevida após cinco anos do transplante, do ponto de vista clínico, se boas condições do enxerto;
- Doenças obstrutivas;
- Doenças supurativas;
- Doenças intersticiais;
- Doenças vasculares.

Contraindicações¹³:

- História recente de neoplasia, sendo necessário estar dois anos livre da doença;
- Apresentar disfunção orgânica significativa de outro órgão nobre (coração, rim, fígado ou cérebro);
- Doença coronariana não tratada ou sem possibilidade de correção;
- Instabilidade médica aguda;
- Deformidade da parede torácica ou coluna vertebral;
- Índice de massa corporal $\geq 35\text{kg/m}^2$;
- Alterações psiquiátricas ou psicológicas;
- Não ter suporte social adequado;
- Status funcional limitado;
- Abuso ou dependência de substâncias químicas.

4.2 Transplante pulmonar e Coronavírus

A doença por coronavírus (COVID-19), que emergiu na China em dezembro de 2019 e tornou-se uma pandemia, prejudicou o cenário mundial de transplantes. O TXP

foi o mais atingido em 2020, com redução de 49%. No Brasil, foram realizados seis transplantes no segundo trimestre (queda 71,4%) e quatro no terceiro trimestre (queda 83,4%). Os únicos estados que realizaram TXP no ano, foram: Rio Grande do Sul, com redução mais expressiva (queda de 52,9%), e São Paulo (queda 36,1%).¹⁶

4.3 Fraqueza muscular no transplante pulmonar

A capacidade funcional limitada é uma das comorbidades presente no pré TX e acompanha os pacientes no pós-operatório, acarretando em um quadro de sarcopenia que é diagnosticada como doença muscular esquelética¹⁷ e está associada a fatores pós TX, como: internação na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade¹⁸.

A redução da atividade física e a atrofia muscular esquelética pós TXP geram uma cascata de efeitos negativos nos pacientes e esses, estão vulneráveis a quedas e fraturas, alterações de mobilidade, redução da qualidade de vida e mortalidade. Somado a isso, o desuso da musculatura do quadríceps femoral ocasiona redução da utilização de oxigênio, menor atividade das enzimas oxidativas, menor proporção de fibras de resistência a fadiga (fibras tipo I) e acidose láctica¹⁹. Contribuindo para redução da força muscular periférica e conseqüentemente capacidade funcional limitada.

Por esses motivos, apresentam maior risco de hospitalização e maiores custos com a internação¹⁸. Além disso, os medicamentos imunossupressores também contribuem para a sarcopenia devido a disfunção mitocondrial, inibição da expressão de hipertrofia muscular e genes de remodelação que alteram a energia do metabolismo^{19, 20}.

A inatividade física, somado a inflamação e estresse oxidativo devido ao uso de medicamentos corticosteroides, além de, contribuir para a fraqueza muscular da musculatura esquelética – devido a atrofia da fibra muscular, contribui para a osteoporose²¹. Uma comorbidade com maior prevalência (67%) em pacientes com estágio terminal de doença pulmonar, quando comparada com outros transplantes, como fígado, rim ou coração²².

A única alternativa aos pacientes com doença pulmonar em estágio terminal é a realização do TXP. Porém, embora a qualidade de vida geralmente melhora após o transplante, a função desses pacientes pode permanecer inferior a indivíduos saudáveis da mesma idade^{23, 24}. Porque receptores de transplante, apresentam no pré TXP redução na resistência e força do músculo quadríceps femoral e, essas alterações podem permanecer por até três anos após receber o órgão²⁵

4.4 Reabilitação no transplante pulmonar

Como mencionado anteriormente, os pacientes indicados a realizar o transplante são aqueles com alguma doença pulmonar avançada e que enfrentam um quadro de limitação funcional, devido a massa muscular e função física que estão reduzidas e associadas a limitações funcionais e fragilidade²⁶.

O índice de massa muscular é fator considerável para aumento nos dias de internação hospitalar e mortalidade pós TXP. A redução na massa muscular do músculo psoas no pré TX, está associada ao aumento da VMI, necessidade de traqueostomia e permanência na UTI no pós-operatório²⁷. Desse modo, a indicação de reabilitação pulmonar no pré e pós-operatório são de suma importância para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Um estudo realizado por Candemir et al.²⁸ avaliou a eficácia de um programa ambulatorial de reabilitação pulmonar em 23 pacientes pós alta hospitalar de TXP. O programa foi de oito semanas com uma equipe multidisciplinar composto por treino com exercícios aeróbicos e de resistência, avaliação nutricional e psicológica e suporte educacional. Os autores encontraram resultados significativos com melhora na capacidade de exercícios, força muscular esquelética e respiratória, qualidade de vida, composição corporal e saúde psicológica²⁸.

Hume et al²⁹. realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de investigar os efeitos de um treino de exercícios, sobre: capacidade exercício, qualidade de vida e desfechos clínicos no pré e pós-operatório de TXP. A revisão incluiu 21 estudos que concluíram um resultado benéfico do treino de exercícios na qualidade de vida e, que pode manter a capacidade funcional dos indivíduos pré e pós transplante²⁹.

Já no estudo retrospectivo quase-experimental de Florian et al³⁰., o objetivo foi avaliar a contribuição de um programa de reabilitação pulmonar para a redução da mortalidade em pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos ao TXP. A conclusão do estudo mostrou que reduziu pela metade o risco de morte pós transplante, mesmo após o ajuste prolongado da VMI, os pacientes do grupo de reabilitação pulmonar permaneceram menos tempo em VMI, UTI e internação hospitalar³⁰.

Embora esteja elucidado os benefícios da reabilitação nessa população, a relação entre programas de reabilitação pulmonar e função cognitiva, ainda não está claro. Nesse sentido, Adrianopoulos et al³¹. investigaram em um estudo piloto, os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar de três semanas, sobre os desfechos: função pulmonar, capacidade de exercício e função cognitiva em indivíduos com doença

pulmonar obstrutiva crônica pós TXP. Os autores concluíram benefícios significativos do programa de reabilitação nos desfechos supracitados e especificamente nos domínios de aprendizagem, memória e velocidade psicomotora da função cognitiva³¹.

4.5 Reabilitação através da Estimulação Elétrica Neuromuscular

Protocolos de EENM são aplicados na reabilitação para prevenir e treinar a fraqueza muscular do músculo quadríceps femoral. O objetivo da EENM é estimular as fibras de contração rápida, ativando os ramos do nervo intramuscular e produzir estímulos elétricos, a fim de desencadear contrações musculares visíveis nos músculos esqueléticos superficiais³²e, a entrega de estímulos pré-programados aos músculos ocorre através de eletrodos autoadesivos na pele, que estão conectados a um gerador de corrente elétrica portátil. O padrão de estímulos que gera contrações musculares, é diferente de contrações voluntárias e, por esse motivo, cabe ressaltar que o estímulo gerado nas fibras musculares não é superior ao treinamento voluntário³³.

Unidades motoras recrutadas pela corrente elétrica, ativam as fibras musculares e podem melhorar a força muscular e resistência, preservar o músculo e massa muscular, após período reduzido de atividade física devido a doença, lesão ou cirurgia^{34, 35}. Desse modo, a EENM é utilizada como estratégia de um programa de reabilitação para indivíduos que em decorrência de alguma doença estão inativos fisicamente³⁴.

A EENM tem sido estudada em diversas populações. Jandova et al³⁶ para mostrar os efeitos benéficos da EENM em idosos saudáveis, investigaram a arquitetura dos músculos multífidos da região lombar e vasto lateral do quadríceps femoral. Os autores encontraram um aumento significativo na arquitetura muscular, em relação a espessura muscular e área da secção transversa do músculo vasto lateral, quando comparado ao grupo controle.

Sumin et al³⁷ aplicaram a EENM na reabilitação precoce de 19 pacientes com complicações no pós operatório de cirurgia cardiovascular. O estudo foi randomizado em dois grupos: grupo EENM recebeu a intervenção e o programa de reabilitação padrão e, o outro grupo recebeu apenas a reabilitação padrão. Os autores encontraram resultados significativos no grupo EENM apenas para a força dos extensores do joelho, em relação aos outros desfechos (preensão palmar, distância percorrida no teste de caminha de seis minutos e área da secção transversa) não houve diferença entre os grupos avaliados.

Em uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, Schardong et al³⁸ revisaram os efeitos da EENM em casos crônicos de pacientes com

doença renal crônica em hemodiálise. Dez estudos foram incluídos e os desfechos clínicos, foram: força muscular dos membros superiores e inferiores, capacidade funcional e qualidade de vida. A metanálise mostrou, que a EENM melhorou a capacidade funcional e força muscular do músculo quadríceps femoral. Em relação a força dos membros superiores e qualidade de vida, parece que a intervenção tem efeitos positivos, mas a qualidade das evidências é limitada.

Valenzuela et al³⁹ realizaram uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados, para avaliar a EENM em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise. Dos desfechos avaliados, força do músculo quadríceps femoral, preensão palmar, capacidade funcional, arquitetura muscular, qualidade de vida e variáveis bioquímicas e cardiovasculares, os autores concluíram em seu estudo, que: a EENM é segura, prática e eficaz na capacidade funcional e força muscular para pacientes em hemodiálise.

4.6 Fraqueza muscular em pacientes críticos

Além das alterações funcionais envolvidas no quadro clínico dos pacientes candidatos a TXP, algumas comorbidades também surgem devido a internação na UTI. A fraqueza muscular adquirida na UTI é frequentemente um problema e se desenvolve devido a distúrbios neuromusculares primários, mas esses são responsáveis apenas 0,5% de todas as admissões na UTI, ou seja, enquanto os pacientes estão sendo atendidos por outras condições, a fraqueza muscular aparece como um problema secundário⁴⁰. Essa fraqueza é simétrica, atinge a musculatura esquelética e os músculos respiratórios^{41, 42}.

Alguns fatores de risco não modificáveis, contribuem para o diagnóstico da fraqueza adquirida na UTI e são considerados fatores preditivos, como por exemplo a gravidade da doença, somado a sepse, inflamação, falência de múltiplos órgãos, tempo de VMI e internação⁴³⁻⁴⁵. Além disso, fatores modificáveis como o uso de corticosteroides estão associados⁴⁶.

A perda de massa muscular pode ultrapassar de 10% durante a primeira semana de internação na UTI e essa perda, está associada ao comprometimento funcional e respiratório. No entanto, a fraqueza muscular adquirida na UTI altera de acordo com a população estudada e o seu diagnóstico pode ser realizado.^{47, 48} Além disso, a redução na quantidade de adenosina trifostato (ATP), fosfocreatina e creatina intracelular evidenciam redução do metabolismo energético e, o aumento de marcadores inflamatórios intramusculares sugere efeito deletério da inflamação sobre o metabolismo celular dos

músculos⁴⁹. Também, nos primeiros cinco dias de internação já é possível perceber redução nas fibras do tipo II, com quebra das cadeias pesadas de miosina⁵⁰.

A Escala Medical Research Council (MRC) é utilizada para diagnóstico de fraqueza muscular adquirida na UTI, sua pontuação abaixo de 48 estima fraqueza muscular relevante e abaixo de 36 pontos, fraqueza muscular grave. Porém, a escala é limitada para detectar mudanças sutis na função muscular^{41, 51}.

A capacidade funcional através do teste de caminhada de seis minutos (TC6), é utilizado para avaliar o desempenho dos pacientes na alta e acompanhamento pós UTI⁵² o exame eletrofisiológico, também é utilizado para diagnóstico e seu diferencial é que poderá ser aplicado em indivíduos não cooperativos. Para avaliação da perda de massa muscular a beira do leito, as principais medidas de ecogenicidade e arquitetura muscular, são realizadas através de um aparelho de Ultrassom portátil.^{53, 54}

4.7 Estimulação Elétrica Neuromuscular em pacientes críticos

Pacientes internados em UTI frequentemente apresentam fraqueza muscular gerada pela limitação física – imobilização no leito e o quadro de sedação. Nesse sentido, a EENM tem o objetivo de recuperar ou manter a força muscular desses pacientes que estão impossibilitados de realizar exercício físico de maneira ativa. Zayed et al,⁵⁵ realizaram uma metanálise de seis ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos da EENM na força muscular global, mortalidade, duração da VMI e tempo de permanência na UTI. Os autores concluíram que não houve diferença significativa nesses desfechos quando comparam a EENM com os exercícios convencionais de reabilitação. No entanto, o artigo apresenta algumas limitações, como: tamanho da amostra e estudos que avaliam a EENM em diferentes grupos musculares. Limitações essas, que os autores justificam a conclusão do estudo.

Porém, Liu et al⁵⁶ publicaram uma metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados para avaliar a EENM na fraqueza muscular adquirida na UTI e, seus resultados mostraram que a intervenção pode melhorar os seguintes desfechos: força muscular, reduzir o tempo de VMI e permanência na UTI, melhorar a capacidade de realizar atividades da vida diária e capacidade funcional. Ao final, os autores concluem que não há evidências que mostrem que a EENM pode melhorar o estado funcional dos pacientes durante a internação, despertar precoce e reduzir mortalidade.

Segers et al⁵⁷ aplicaram em um ensaio clínico randomizado a EENM unilateral no músculo quadríceps femoral por sete dias em pacientes internados na UTI, com os

desfechos: espessura muscular dos músculos reto femoral e intermédio, força e morfologia muscular e marcadores moleculares de atrofia muscular. A conclusão do estudo foi que, a EENM preservou a massa muscular naqueles pacientes mais propensos a perder massa muscular.

Nakanishi et al⁵⁸ em um ensaio clínico randomizado controlado de dois centros clínicos, designaram a participar do estudo 42 pacientes internados na UTI em VMI por mais de 48 horas e que permaneceram na UTI por mais de cinco dias. Os autores avaliaram os efeitos da EENM e encontraram resultados significativos, em relação a: espessura e área transversal dos músculos bíceps braquial e reto femoral, fraqueza adquirida na UTI, mobilidade, tempo de hospitalização e níveis de aminoácidos, quando comparado com o grupo controle.

O tempo de VMI, foi avaliada com a aplicação da EENM combinada com exercícios em pacientes internados na UTI por Santos et al⁵⁹ em um estudo duplo cego randomizado. Participaram do estudo 51 pacientes e, os dias de VMI foram significativamente menores nos grupos de terapia combinada (EENM e exercícios) e EENM, em comparação com o grupo controle.

Uma metanálise com seis ECR, para avaliar os efeitos da EENM associada a exercícios de rotina hospitalar em pacientes adultos críticos, incluiu 718 pacientes para análise, de: força muscular, mortalidade, tempo de VMI e de internação na UTI. No entanto, o resultado desse estudo mostrou que o grupo de EENM não obteve diferenças significativas nos desfechos avaliados, em comparação ao grupo que recebeu apenas exercícios habituais.

Contudo, ainda são escassos os estudos que comparam os efeitos da EENM no pós-operatório de TX. Hanada et al⁶⁰ que avaliou a eficácia da EENM no músculo quadríceps femoral em pacientes após TX de fígado. A intervenção foi realizada cinco dias da semana, por 30 minutos e durante quatro semanas e, os principais desfechos avaliados foram força e espessura do músculo quadríceps femoral. Os autores encontraram em seus resultados, redução significativa na perda de espessura quando comparado ao grupo que recebeu a EENM. Vaquero et al,⁶¹ aplicaram um protocolo de EENM no quadríceps femoral de pacientes após transplante cardíaco para avaliar seus efeitos sobre o pico de VO₂. Após oito semanas de intervenção, os autores encontraram resultados positivos no aumento do pico de VO₂.

5. JUSTIFICATIVA

Os candidatos a TXP apresentam algumas alterações funcionais, como declínio na musculatura esquelética e respiratória em decorrência da própria doença. No entanto, ao realizar o transplante essas alterações acabam se exacerbando pela permanência na UTI e a pela utilização de VMI. Sendo assim, o diagnóstico de sarcopenia, declínio da capacidade funcional que está associada à perda de força muscular periférica, complicações na mecânica pulmonar, em consequência da imobilidade no leito e do próprio procedimento cirúrgico, são as principais complicações funcionais presentes. Nesse sentido, a reabilitação com a EENM é de suma importância para minimizar o comprometimento clínico desses pacientes, reduzir tempo de internação hospitalar e taxa de mortalidade.

A literatura nos mostra os efeitos da reabilitação pulmonar no pré e pós operatório de TXP sobre a capacidade funcional e respiratória. Porém, resultados com a EENM durante a internação hospitalar nessa população ainda não estão evidenciados. Até o presente momento, há apenas dois ensaios clínicos randomizados que avaliam o efeito da EENM durante o período hospitalar de pacientes após o transplante cardíaco e de fígado, sobre outros desfechos clínicos, como o consumo máximo de oxigênio e arquitetura muscular do quadríceps femoral, respectivamente.

Dessa forma, torna se importante pesquisar sobre o efeito dessa terapia como um adjuvante na reabilitação, visando prevenir ou melhorar os efeitos deletérios causados pela cirurgia e restrição ao leito. Uma vez que, uma melhor compreensão das alterações no sistema musculoesquelético pré e após o TXP, poderá melhorar a recuperação e tratamento desses pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito de um programa de intervenção com EENM associada a fisioterapia convencional sobre a morfologia muscular do músculo quadríceps femoral de pacientes após transplante de pulmão, através de um ensaio clínico randomizado.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o efeito e um programa de intervenção com EENM associada a fisioterapia convencional sobre a força muscular e capacidade funcional de pacientes após transplante de pulmão, através de um ensaio clínico randomizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Med.* 2020;49(2):104023.
2. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease *Clin Med (Lond).* 2017;17(2):146-53.
3. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):309-25.
4. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018;7(10).
5. Capron F. [New classification of interstitial lung disease]. *Rev Pneumol Clin.* 2005;61(3):133-40.
6. Foundation EL. Interstitial lung disease 2013 - 2020 [Available from: <https://www.europeanlung.org/en/lung-disease-and-information/lung-diseases/interstitial-lung-disease>].
7. Suki B, Stamenović D, Hubmayr R. Lung parenchymal mechanics. *Compr Physiol.* 2011;1(3):1317-51.
8. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1221-7; quiz 7.
9. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57.
10. Sciriha A, Lungaro-Mifsud S, Fsadni P, Scerri J, Montefort S. Pulmonary Rehabilitation in patients with Interstitial Lung Disease: The effects of a 12-week programme. *Respir Med.* 2019;146:49-56.
11. Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2019;199(1):P1-p2.
12. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1169-83.
13. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
14. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-68.
15. Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, Beeckmans H, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int.* 2020;33(2):130-41.
16. Órgãos ABdTd. Registro Brasileiro de Transplantes 2020(XXVI N 3 - Jan/Set).
17. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):2-9.
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
19. Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, Li JL, Fraser SF, Side EA, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;160(1):57-63.

20. Lombardi A, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. Impaired mitochondrial calcium uptake caused by tacrolimus underlies beta-cell failure. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):47.
21. van de Boel C, Rutten EP, Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J*. 2015;46(2):336-45.
22. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, Simonsen S, Bjørtuft Ø, Boberg KM, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. *Clin Transplant*. 2010;24(5):E145-52.
23. Langer D, Gosselink R, Pitta F, Burtin C, Verleden G, Dupont L, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):572-8.
24. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M, et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1584-92.
25. Rozenberg D, Wickerson L, Singer LG, Mathur S. Sarcopenia in lung transplantation: a systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(12):1203-12.
26. Kelm DJ, Bonnes SL, Jensen MD, Eiken PW, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Pre-transplant wasting (as measured by muscle index) is a novel prognostic indicator in lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(3):247-55.
27. Weig T, Milger K, Langhans B, Janitza S, Susic A, Kenn K, et al. Core Muscle Size Predicts Postoperative Outcome in Lung Transplant Candidates. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(4):1318-25.
28. Candemir I, Ergun P, Kaymaz D, Demir N, Taşdemir F, Sengul F, et al. The Efficacy of Outpatient Pulmonary Rehabilitation After Bilateral Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(4):E7-e12.
29. Hume E, Ward L, Wilkinson M, Manifold J, Clark S, Vogiatzis I. Exercise training for lung transplant candidates and recipients: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).
30. Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347.
31. Andrianopoulos V, Gloeckl R, Boensch M, Hoster K, Schneeberger T, Jarosch I, et al. Improvements in functional and cognitive status following short-term pulmonary rehabilitation in COPD lung transplant recipients: a pilot study. *ERJ Open Res*. 2019;5(3).
32. Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicki J. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflugers Arch*. 1983;398(2):139-41.
33. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Training on Endurance Performance. *Front Physiol*. 2016;7.
34. Spector P, Laufer Y, Elboim Gabyzon M, Kittelson A, Stevens Lapsley J, Maffiuletti NA. Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy to Restore Quadriceps Muscle Function in Patients After Orthopaedic Surgery: A Novel Structured Approach. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(23):2017-24.
35. Maffiuletti NA, Gondin J, Place N, Stevens-Lapsley J, Vivodtzev I, Minetto MA. Clinical Use of Neuromuscular Electrical Stimulation for Neuromuscular Rehabilitation: What Are We Overlooking? *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(4):806-12.
36. Jandova T, Narici MV, Steffl M, Bondi D, D'Amico M, Pavlu D, et al. Muscle Hypertrophy and Architectural Changes in Response to Eight-Week Neuromuscular Electrical Stimulation Training in Healthy Older People. *Life (Basel)*. 2020;10(9).
37. Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, Ivanova AV. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of patients with postoperative complications after cardiovascular surgery: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22769.
38. Schardong J, Stein C, Della Méa Plentz R. Neuromuscular Electrical Stimulation in Chronic Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(4):700-11.

39. Valenzuela PL, Morales JS, Ruilope LM, de la Villa P, Santos-Lozano A, Lucia A. Intradialytic neuromuscular electrical stimulation improves functional capacity and muscle strength in people receiving haemodialysis: a systematic review. *J Physiother*. 2020;66(2):89-96.
40. Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(2):85-96.
41. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1270-81.
42. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res*. 2019;8.
43. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama*. 2002;288(22):2859-67.
44. Chlan LL, Tracy MF, Guttormson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2015;24(6):e91-8.
45. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104-14.
46. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):187.
47. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama*. 2013;310(15):1591-600.
48. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79-89.
49. Puthuchery ZA, Astin R, McPhail MJW, Saeed S, Pasha Y, Bear DE, et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*. 2018;73(10):926-35.
50. Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, et al. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):528-38.
51. Kelmenson DA, Quan D, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):342.
52. Chan KS, Pfoh ER, Denehy L, Elliott D, Holland AE, Dinglas VD, et al. Construct validity and minimal important difference of 6-minute walk distance in survivors of acute respiratory failure. *Chest*. 2015;147(5):1316-26.
53. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):57.
54. Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696-704.
55. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*. 2020;33(2):203-10.
56. Liu M, Luo J, Zhou J, Zhu X. Intervention effect of neuromuscular electrical stimulation on ICU acquired weakness: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci*. 2020;7(2):228-37.
57. Segers J, Vanhorebeek I, Langer D, Charususin N, Wei W, Frickx B, et al. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients - A within subject randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;62:65-71.
58. Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, Yamamoto T, Ueno Y, Nakataki E, et al. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e997-e1003.

59. Dos Santos FV, Cipriano G, Jr., Vieira L, Güntzel Chiappa AM, Cipriano GBF, Vieira P, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2020;36(5):580-8.
60. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, et al. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2019;33(5):875-84.
61. Vaquero AF, Chicharro JL, Gil L, Ruiz MP, Sánchez V, Lucía A, et al. Effects of muscle electrical stimulation on peak VO₂ in cardiac transplant patients. *Int J Sports Med.* 1998;19(5):317-22.