

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA
TRANSCUTÂNEA E DA CORRENTE INTERFERENCIAL SOBRE O
COMPORTAMENTO DO METABOREFLEXO MUSCULAR**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JÚLIO ZAGO GUGLIELMIN

PORTO ALEGRE

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA

TRANSCUTÂNEA E DA CORRENTE INTERFERENCIAL SOBRE O

COMPORTAMENTO DO METABOREFLEXO MUSCULAR

JÚLIO ZAGO GUGLIELMIN

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Dr. Gaspar Chiappa

PORTO ALEGRE

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Zago Guglielmin, Julio
Efeitos da Estimulação Elétrica Nervosa
Transcutânea e da Corrente Interferencial sobre o
Comportamento do Metaboreflexo Muscular / Julio Zago
Guglielmin. -- 2013.
74 f.

Orientador: Gaspar Chiappa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Sistema nervoso autônomo. 2. Neuromodulação. 3.
Controle do fluxo sanguíneo. 4. Exercício. 5.
Eletroterapia. I. Chiappa, Gaspar, orient. II. Título.

Dedico todo o esforço deste trabalho

A minha família que esteve sempre presente.

Aos meus amigos, em especial aos colegas Paulo Vieira e Gustavo Waclawovsky e ao colega
que foi responsável pelo estímulo inicial Giovani Nardin Alves.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Gaspar R. Chiappa, por compartilhar grandes
ensinamentos nesta trajetória.

Agradecimentos

Todo o esforço realizado por mim nestes dois anos como aluno de mestrado, se deve a muitas pessoas, nas quais citarei a seguir:

Agradeço ao meu orientador professor Gaspar Chiappa, pelo exemplo de grande profissional que é e por me mostrar como é possível alcançar os objetivos quando se trabalha e se dedica a tal. Além da grande amizade, levarei para sempre as lembranças e ensinamentos.

Ao meu amigo Paulo Vieira, que acima de tudo considero um grande profissional com um enorme conhecimento científico e um baita fisioterapeuta. Parceiro de muitas risadas e debates sobre fisioterapia, jamais me esquecerei dos momentos que vivemos juntos, desde minha iniciação no laboratório até o momento de minha defesa. Com certeza considero o Paulinho meu irmão!!

Agradeço ao amigo Dr. Daniel Umpierre, a meu ver, responsável por levar seus ensinamentos e renovar o ambiente do laboratório de fisiopatologia, nas quais trouxe uma nova maneira de pensar e de conduzir os projetos de pesquisa. Parabênzo desde já suas iniciativas como educador físico perante a sociedade, como o Evidência Saúde e aos seus projetos de pesquisa. Porém, dentre todas as suas qualidades, a maior certamente é a amizade e a parceria que levarei sempre junto!

Meu “irmão” Gustavo Waclawovsky, que fez parte dos melhores momentos da minha vida e foi um anjo que certamente Deus colocou no meu caminho para me iluminar. Com certeza as dificuldades que enfrentei e venci, se devem ao apoio do meu grande amigo que jamais sairá da minha vida. Como colega de pós-graduação, vencemos tudo e todos juntos, e nos piores momentos unimos nossas forças para vencer. A amizade do Gustavo foi o maior troféu que levarei deste período que fui aluno!

Não poderia deixar de citar as pessoas que se tornaram especiais na minha vida, nesse meu destino maravilhoso: os amigos Luis Derez e Gabriel Freitas. Com certeza estão entre as dez pessoas mais especiais da minha vida, pois fizeram parte da minha história como pessoa e juntos passamos momentos que jamais voltarão! Juntamente com o Gustavo, eles me fizeram a parceria e ajudaram a me tornar um ser humano rico, de histórias para contar!

Ao meu grande amor Tatiana Rondinel, agradeço por surgir na minha vida no momento certo, pelos momentos maravilhosos, pelos momentos de superação, por me ajudar a ser um homem melhor, por ser tudo aquilo que pedi a Deus, uma pessoa companheira, inteligente, com um coração maravilhoso. Só cheguei até aqui, porque tive apoio, carinho e compreensão dessa pessoa maravilhosa! Te amo!

Agradeço minha família por estar sempre presente e garantir minha saúde e felicidade. Por dar todo o suporte e atenção necessários. Meu pai, Luiz Carlos Guglielmin, minha mãe, Vera Lúcia Zago Guglielmin, minha irmã Juliana Zago Guglielmin e minha tia Realda Maria Pazinato Zago.

Agradeço a Secretária do PPG Cardiologia Sirlei, por ser uma pessoa maravilhosa, compreensiva, e muito querida comigo em todos os momentos!

Agradeço a Professora Dr. Sandra Fuchs, pelo profissionalismo e dedicação como coordenadora do programa de pós-graduação, e pelos ensinamentos como docente. Ao mestre, colega e amigo Giovani Nardin Alves, dedico meus sinceros agradecimentos pelo convite de visitar o laboratório de fisiopatologia do exercício no ano de 2010. Certamente ele foi a chave para minha iniciação como aluno na pós-graduação e a pessoa que mais me ajudou no início da minha trajetória!!

Agradeço a Deus, responsável por tudo isso e pelo meu destino maravilhoso!

Muito obrigado!

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho”

Abraham Lincoln

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
Capítulos I, II e III	8
Capítulo IV	9
LISTAS DE FIGURAS E TABELAS	10
Capítulo II.....	10
Capítulo IV	10
RESUMO	11
Capítulo I.....	13
Introdução	13
REFERÊNCIAS	15
Capítulo II.....	17
Revisão de Literatura	17
Controle neural do fluxo sanguíneo	17
Reflexo pressórico do exercício: mecano e metaboreceptores	20
Metaboreflexo e suas respostas à técnica de oclusão circulatória pós-exercício	22
Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e neuromodulação.....	25
Corrente interferencial vetorial (CIV): características e eletrofisiologia.....	27
TENS e CIV: estimulação neural e respostas sobre o fluxo sanguíneo	31
Metaboreflexo e a variabilidade da frequência cardíaca.....	36
REFERÊNCIAS	37
Capítulo III	48
Objetivos.....	48
Capítulo IV	49
Artigo	49
ANEXOS	73
Formação complementar durante o mestrado.....	73
Artigos Submetidos	73
Publicação em anais de Eventos.....	73
Participação em Eventos.....	74
Cursos Realizados.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

Capítulos I, II e III

ANSM	atividade nervosa simpática muscular
CVM	contração voluntária máxima
DAC	doença arterial coronariana
FC	frequência cardíaca
GABA	ácido gama-amino-butírico
IES	interferential electrical stimulation
OCPE	oclusão circulatória pós-exercício
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
RPE	reflexo pressórico do exercício
RVP	resistência vascular periférica
RVS	resistência vascular sistêmica
SCS	Spinal cord stimulation
SNA	sistema nervoso autônomo
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
TENS	estimulação elétrica nervosa transcutânea
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

Capítulo IV

AMF	amplitude modulated frequency
ANS	autonomic nervous system
CBF	calf blood flow
CVR	calf vascular resistance
GEE	generalized estimating equation
HR	heart rate
HRV	heart rate variability
HF	High frequency
IES	Interferential electrical stimulation
MBP	mean blood pressure
MVC	maximal voluntary contraction
PECO+	post exercise with circulatory occlusion
PECO-	post exercise without circulatory occlusion
SD	standard deviation
SNS	sympathetic nervous system
TENS	transcutaneous electrical nerve stimulation

LISTAS DE FIGURAS E TABELAS

Capítulo II

Figura 1 Ilustração dos mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício.....	19
Figura 2 Formação do vetor interferencial na aplicação tetrapolar.....	28
Figura 3 Ilustração do vetor linear no método de aplicação Bipolar de corrente interferencial.....	29
Figura 4 Exemplo de aplicação de CIV nos métodos tetrapolar e bipolar.....	30

Capítulo IV

Figura 1 Diagram describing the study design.....	65
Tabela 1 Subjects characteristics.....	66
Tabela 2 Indices of the frequency domain of heart rate variability on Control and TENS or IES during PECO+ and PECO-.....	67
Figura 2 Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) in absolute values during the static handgrip exercise, and after exercise with (PECO+) and without (PECO-) circulatory occlusion in healthy subjects.....	68
Figura 3 Calf blood flow (CBF), and calf vascular resistance (CVR), in absolute values during the static handgrip exercise, and after exercise with (PECO+) and without (PECO-) circulatory occlusion in healthy subjects	69
Figura 4 Estimated muscle metaboreflex control of calf vascular resistance, obtained by the subtraction of the area under the curve during circulatory occlusion from the control period, during Control, TENS or IES.....	70

RESUMO

Introdução: Nós havíamos demonstrado que a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e a estimulação elétrica interferencial (IES) aumentam o fluxo sanguíneo periférico através da inibição do sistema nervoso simpático.

Objetivo: A proposta desse estudo foi de comparar os efeitos do TENS e IES sobre a condição controle para examinar o efeito da ativação do metaboreflexo e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis.

Métodos: Onze sujeitos saudáveis (idade 26 ± 2.8 anos) foram randomizados para TENS, IES ou controle (mesmo protocolo sem aplicação de corrente) aplicado na região ganglionar. Pressão arterial média (MBP), frequência cardíaca (HR), fluxo sanguíneo da panturrilha (CBF) e resistência vascular periférica (CVR) foram mensuradas através de um protocolo de exercício (submáximo estático com handgrip) e períodos de recuperação com ou sem oclusão circulatória pós-exercício (PECO+ e PECO-). O controle do metaboreflexo muscular e a resistência vascular periférica foram estimados através da subtração da área sob a curva (AUC) quando a circulação foi ocluída da AUC sem oclusão circulatória.

Resultados: No pico do exercício o aumento da MBP foi atenuado tanto pelo TENS quanto pela IES ($p > 0,05$), o qual persistiu durante PECO+ e PECO-. IES promoveu um aumento do CBF e diminuição da CVR durante o exercício e recuperação comparado com o TENS. Assim como, IES induziu uma redução maior no metaboreflexo muscular estimado nos sujeitos controle (placebo 26 ± 5 unidades, TENS 14 ± 4 vs IES 9 ± 2 , $p < 0,01$). A análise da HRV mostrou uma melhora superior no balanço simpato-vagal com IES do que com o TENS nos indivíduos.

Conclusão: A aplicação aguda da IES parece ter uma eficácia superior à atenuação da pressão sanguínea e respostas vasoconstritoras durante o exercício e ativação do metaboreflexo nos sujeitos saudáveis comparado com o TENS.

Capítulo I

Introdução

O exercício isométrico de preensão manual provoca aumento nas respostas da pressão arterial e concomitantemente na frequência cardíaca [1, 2]. Além disso, a técnica de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) tem por finalidade repressar a circulação de sangue no antebraço após exercício isométrico, mantendo a pressão arterial acima dos níveis de repouso [3, 4]. Isso sugere que o acúmulo de metabólitos nos músculos durante o exercício estimula aferências quimiossensíveis, principalmente as do grupo IV, mas também as fibras do grupo III, induzindo reflexamente a elevação da pressão arterial [5-7]. Esse reflexo é comumente chamado de metaboreflexo muscular esquelético, o qual assume um papel importante na regulação dos ajustes cardiovasculares durante o exercício.

Adicionalmente, a indução desse tipo de reflexo ocasiona importante ajuste através do sistema nervoso autônomo (SNA). Há evidências de que a indução do metaboreflexo está diretamente associada à maior descarga sobre o sistema nervoso simpático (SNS), com pouca influência sobre o sistema nervoso parassimpático (SNP) [8], e que o baroreflexo arterial atenua as respostas pressóricas induzidas pelo metaboreflexo muscular [9, 10]. Dessa forma, o aumento do tônus parassimpático cardíaco durante a OCPE pode refletir, em parte, sobre o baroreflexo arterial, o que aumenta a pressão arterial induzida pelo metaboreflexo, bem como uma perda repentina de comando central [8, 11, 12].

Portanto, cada vez mais tem se dado atenção a esses mecanismos, principalmente no que tange ao comportamento do metaboreflexo muscular e suas interações com sistema nervoso autônomo em indivíduos saudáveis. Diante disso, alternativas capazes de manipular essas respostas estão sendo discutidas. Recentemente, o uso da estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) mostrou desencadear importante neuromodulação, afetando entre outras variáveis, velocidade de fluxo coronariano, fluxo periférico e local [13-16]. Diante disso, sugere-se que a neuromodulação obtida com corrente elétrica de baixa frequência, pode atenuar as interferências do metaboreflexo no controle do fluxo sanguíneo.

Nesta revisão, abordaremos as respostas reflexas a partir da estimulação das fibras metabossensitivas musculares destacando-se os potenciais mecanismos de ação deste reflexo. Na segunda parte, será feita uma revisão sobre aspectos da técnica de estimulação elétrica nervosa transcutânea, corrente interferencial vetorial e neuromodulação, suas aplicabilidades e interações com os mais diversos sistemas.

Por fim, considerando a carência de informações sobre as respostas da estimulação por corrente interferencial vetorial sobre o metaboreflexo muscular esquelético, conduzimos um estudo original que apresenta a comparação dos efeitos de uma única aplicação das correntes (Interferencial Vs TENS) sobre o fluxo sanguíneo, modulação autonômica e pressão arterial em indivíduos jovens saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Lind, A.R., et al., *The Circulatory Effects of Sustained Voluntary Muscle Contraction*. Clin Sci, 1964. **27**: p. 229-44.
2. Mitchell, J.H., Schmidt R.F., *Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors*, in *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow.* , A.P. Soc., Editor. 1983, Bethesda, MD. p. 623-658.
3. Nishiyasu, T., et al., *Cardiovascular and humoral responses to sustained muscle metaboreflex activation in humans*. J Appl Physiol, 1998. **84**(1): p. 116-22.
4. Rusch, N.J., et al., *Different behavior of the resistance vessels of the human calf and forearm during contralateral isometric exercise, mental stress, and abnormal respiratory movements*. Circ Res, 1981. **48**(6 Pt 2): p. 1118-30.
5. McCloskey, D.I. and J.H. Mitchell, *Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle*. J Physiol, 1972. **224**(1): p. 173-86.
6. Kaufman, M.P., et al., *Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats*. J Appl Physiol, 1983. **55**(1 Pt 1): p. 105-12.
7. Coote, J.H., S.M. Hilton, and J.F. Perez-Gonzalez, *The reflex nature of the pressor response to muscular exercise*. J Physiol, 1971. **215**(3): p. 789-804.
8. O'Leary, D.S., *Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate*. J Appl Physiol, 1993. **74**(4): p. 1748-54.

9. Kim, J.K., et al., *Attenuated arterial baroreflex buffering of muscle metaboreflex in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **289**(6): p. H2416-23.
10. Kim, J.K., et al., *Arterial baroreflex alters strength and mechanisms of muscle metaboreflex during dynamic exercise*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(3): p. H1374-80.
11. Iellamo, F., et al., *Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 27-32.
12. Nishiyasu, T., et al., *Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans*. J Appl Physiol, 1994. **77**(6): p. 2778-83.
13. Chauhan, A., et al., *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 694-702.
14. de Vries, J., et al., *The effect of electrical neurostimulation on collateral perfusion during acute coronary occlusion*. BMC Cardiovasc Disord, 2007. **7**: p. 18.
15. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR. *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects*. Eur J Appl Physiol. 2012. **112**: p. 1327-1334.
16. Sandberg, M.L., M.K. Sandberg, and J. Dahl, *Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation*. Phys Ther, 2007. **87**(8): p. 1047-55.

Capítulo II

Revisão de Literatura

Controle neural do fluxo sanguíneo

No início do exercício, começam a ocorrer algumas alterações orgânicas, tais como aumento do débito cardíaco e pressão arterial, decorrentes de uma descarga simpática e uma depressão parassimpática. Estas mudanças são indispensáveis para um ótimo suprimento sanguíneo a musculatura e demais órgãos. Logo, podemos dizer que as respostas cardiovasculares que ocorrem durante o exercício resultam da interação entre mecanismos excitatórios e inibitórios que tem como via eferente modificações no sistema nervoso autônomo. Mais especificamente, o centro vasomotor é estimulado pelos centros superiores a iniciar uma descarga simpática, diminuindo a ação parassimpática. O aumento do débito cardíaco e da pressão arterial se dá basicamente por essa descarga, que promove o aumento da frequência cardíaca, força de contração cardíaca, liberação de catecolaminas e uma vasoconstrição sistêmica. Isso dependente da intensidade do exercício e da massa muscular ativada durante o exercício [1, 2].

Então, podemos concluir que a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) constitui um dos principais mecanismos responsáveis pela elevação da pressão arterial (PA) e vasoconstrição em leitos vasculares sem atividade, sendo que este mecanismo se torna essencial para a redistribuição do débito cardíaco dos tecidos inativos para os músculos ativos [3, 4]. A origem do aumento da atividade do SNS não está totalmente

esclarecida, porém, três mecanismos têm sido propostos como desencadeadores desta ativação: comando central, baroreflexo arterial e reflexo pressórico do exercício [3, 4].

O *comando central* refere-se à ação do córtex motor sobre neurônios de regiões associadas ao controle cardiovascular e respiratório [5]. Acredita-se que este mecanismo seja responsável pelas respostas cardiovasculares imediatas no início do exercício físico, como o aumento da frequência cardíaca (FC) coordenada pela diminuição da atividade do sistema nervoso parassimpático [6]. Além disso, estudos mostram que o comando central é capaz de modificar a função baroreflexa durante o exercício [7] e pode aumentar a atividade simpática renal e cardíaca no início do exercício estático [8, 9].

O *baroreflexo arterial*, é composto de fibras nervosas localizadas no seio carotídeo e arco aórtico, é responsável pelos ajustes na PA, através de alterações na FC, no volume sistólico e na resistência vascular periférica [10]. Durante o exercício, várias evidências demonstram que o baroreflexo se ajusta para uma pressão mais elevada, contribuindo para a ativação do Sistema Nervoso Simpático [10]. Outros estudos mostram que a modificação na função do baroreflexo é realizada tanto pelo comando central quanto por informações vindas dos músculos ativados [11].

Por fim, o *reflexo pressórico do exercício* (RPE) trata-se das respostas reflexas da estimulação de fibras quimiosensíveis que são ativadas por mediadores químicos e mecanosensíveis, também chamadas de terminações nervosas livres e sensibilizadas por deformação mecânica no músculo esquelético [12]. Através disso, estudos sugerem que este reflexo (RPE) proveniente do músculo esquelético, contribui de forma significativa para a geração de respostas cardiovasculares [13-16].

Estes três mecanismos interagem continuamente na regulação cardiovascular durante o exercício, embora a participação de cada um na determinação do aumento na resposta simpática parece variar de acordo com o tipo, intensidade e condição funcional tal como idade, presença de doenças como a insuficiência cardíaca, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica [17].

Portanto, sinais neurais provenientes do cérebro (comando central), das artérias aorta e carótida (baroreflexo arterial) e dos músculos esqueléticos em atividade (reflexo pressórico do exercício), interagem continuamente durante o exercício, modulando a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), sendo que estas modificações contribuem para os ajustes na frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS) e na resistência vascular periférica (RVP), mediando assim o controle da pressão arterial média (PAM) durante o exercício (Figura 1).

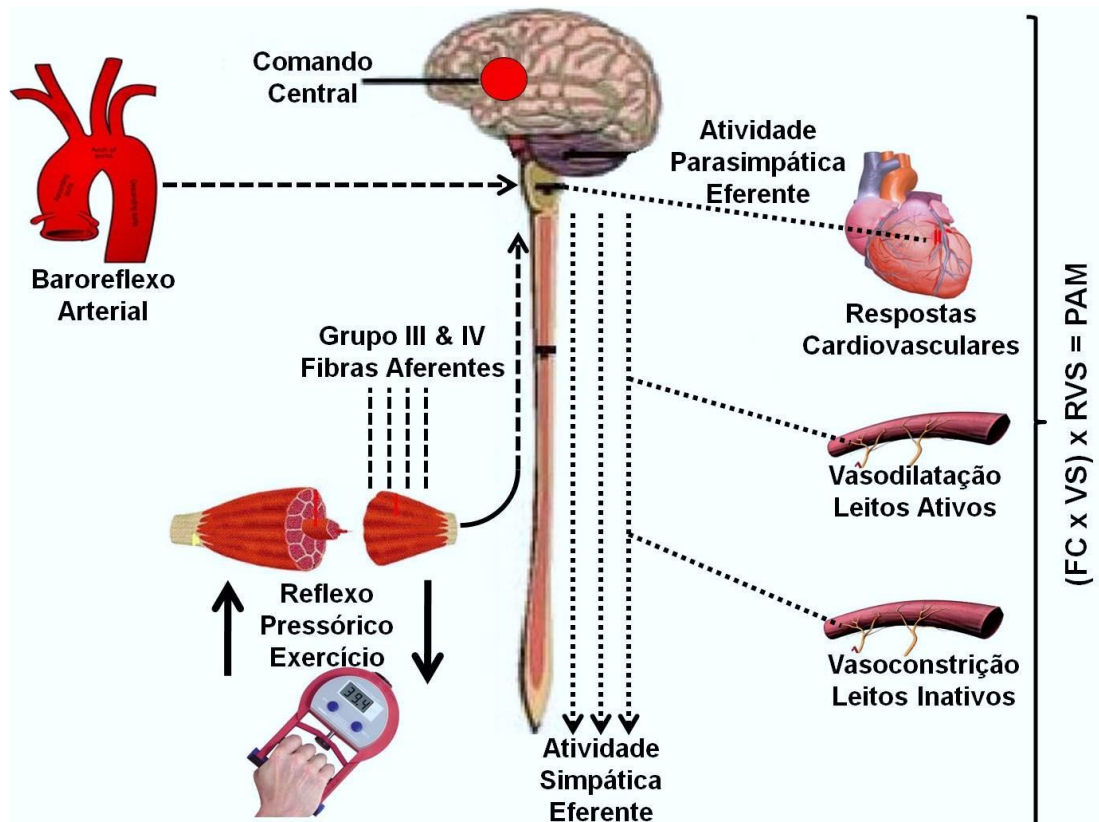


Figura 1: Ilustração dos mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício. Sinais neurais provenientes do cérebro, das artérias aorta e carótidas e dos músculos esqueléticos em atividade, interagem continuamente durante o exercício, modulando a atividade do sistema nervoso autônomo. As modificações no SNA contribuem para ajustar a frequência cardíaca, volume sistólico e a resistência vascular sistêmica, mediando assim o controle da pressão arterial média durante o exercício.

Reflexo pressórico do exercício: mecano e metaboreceptores

Autores mostraram que a magnitude da resposta pressórica induzida pela contração muscular estava linearmente relacionada com o pico de tensão gerada no músculo em contração e que a oclusão do suprimento arterial para o músculo em atividade desencadeava uma resposta pressórica bem maior que a resposta do membro com perfusão livre.

McCloskey e Mitchell [12] apresentaram evidências de que as respostas cardiovasculares e ventilatórias desencadeadas pela contração muscular eram causadas pela estimulação de pequenas fibras nervosas de condução lenta. Posteriormente definiu-se que as fibras aferentes musculares são divididas em quatro grupos de acordo com a velocidade de condução. As fibras do tipo I e II são fibras mielinizadas para os fusos musculares e órgãos tendinosos de *Golgi*, enquanto as fibras do tipo III (pouco-mielinizadas) e fibras do tipo IV (não mielinizadas) são constituídas por terminações nervosas livres localizadas no tecido muscular [18]. No estudo de McCloskey e Mitchell [12], também com gatos anestesiados, a aplicação de lidocaína na raiz dorsal da medula

onde encontram-se os axônios aferentes interromperam os impulsos das fibras III e IV, mas deixou livre a condução pelas fibras I e II, bloqueando assim as respostas pressóricas e cronotrópicas reflexas a contração. Por outro lado, no mesmo estudo, a aplicação de corrente anódica também sobre a raiz dorsal medular, provocou interrupção da condução nas fibras I e II, mas não nas fibras III e IV, não interferindo nas respostas cardiovasculares induzidas pela contração.

Vários estudos caracterizaram as propriedades sensitivas das fibras tipo III e IV em resposta à contração muscular isométrica [19-21]. Estes estudos mostraram que a maioria das fibras do tipo III parecem ser mecanorreceptores, ou seja, terminações que respondem a deformação mecânica [21-23]. Já as fibras do tipo IV parecem comportar-se como quimiorreceptores, que respondem ao acúmulo de metabólitos gerados durante a contração muscular [22]. Portanto, estas fibras apresentam características distintas em relação às fibras do tipo III em resposta a contração eletricamente induzida, como: maior período de latência entre, o início da contração e início do estímulo das fibras, e um aumento na atividade em resposta a contração muscular isquêmica, produzida por oclusão pós-exercício. Além disso, a atividade elétrica destas fibras do tipo IV pode ser mantida durante o período de isquemia circulatória pós-exercício, mostrando que essas fibras são capazes de sinalizar o desequilíbrio entre fluxo sanguíneo e o metabolismo muscular quando do encerramento da contração muscular [22, 23].

Diversos estudos mostram que, as fibras do tipo III e IV apresentam em verdade características polimodais e que o padrão de descarga das mesmas varia de acordo com o tipo de contração, intensidade e característica do ambiente químico muscular [24-26]. Portanto, a literatura tem relatado que o RPE é dividido em um componente metabólico, chamado de “metaboreflexo muscular”, mediado predominantemente por fibras do tipo

IV, e em outro componente mecânico, chamado de “mecanoreflexo muscular”, que parece ser mediado por fibras do tipo III.

Metaboreflexo e suas respostas à técnica de oclusão circulatória pós-exercício

A resposta vasodilatadora ao exercício é influenciada por um mecanismo reflexo chamado metaboreflexo, no qual é ativado pelo acúmulo de metabólicos (lactato). Músculos enfraquecidos poderiam apresentar um metaboreflexo atenuado devido à excessiva estimulação desses receptores, o que poderia ocorrer em pacientes com maior intolerância ao exercício, sejam eles relacionados a músculos periféricos ou respiratórios. Segundo Negrão, et al. [27], o metaboreflexo está atenuado nos pacientes com obesidade moderada apesar de apresentarem uma resposta vasodilatadora normal ao exercício através da técnica de microneurografia no momento de oclusão circulatória pós-exercício estático de preensão manual de 30% da contração voluntária máxima [27].

Alam & Smirk [28], também realizaram estudos que empregaram a técnica de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) para avaliar a presença do componente metabólico do RPE.

Com esse tipo de técnica é possível estudar isoladamente a contribuição das fibras quimiosensíveis para as respostas cardiovasculares reflexas, na ausência de outras influências como o comando central ou metaboreflexo muscular. Experimentos demonstraram a natureza reflexa da OCPE nos quais após a realização de anestesia epidural em humanos houve eliminação da resposta pressórica a este período de exercício isométrico seguido de oclusão circulatória [27].

Os estudos que utilizaram a técnica de OCPE evidenciam uma resposta intensa da atividade nervosa muscular simpática, avaliada através da técnica de microneurografia[29, 30]. A resposta de manutenção da ANSM acima dos valores basais durante este período está associada a uma concomitante vasoconstrição nos membros inativos [31, 32]. Então, devido a uma maior atividade simpática, alguns estudos sugerem que durante o período de oclusão, também pode haver aumento da contratilidade miocárdica e do volume sistólico [33, 34], achado não confirmado por outros autores [35].

Estudos demonstram que a ativação do metaboreflexo muscular, através de fibras metabossensitivas, pode estar associada à liberação de algumas substâncias como: ácido láctico, íons hidrogênio, bradicinina, potássio, ácido araquidônico, adenosina e prostaglandinas [20, 24, 36]. O papel da adenosina tri-fosfato (ATP) e os receptores purinérgicos como potenciais mediadores destas respostas [37, 38] merecem ser lembrados. A partir desse contexto, várias substâncias vêm sendo apontadas como moduladoras da atividade simpática no exercício. Embora os resultados não sejam definitivos, tem-se sugerido que substâncias advindas do próprio músculo ativo ou do endotélio vascular podem modular a ANSM [1].

A literatura tem mostrado que as alterações cardiovasculares reflexas induzidas pela estimulação direta do metaboreflexo muscular são intrinsecamente ligadas com o desenvolvimento de acidose durante o exercício [32, 39, 40]. Esses estudos mostram que a elevação da PA, da atividade simpática e da resistência vascular nos membros inativos, estavam inversamente relacionados com a redução do pH intracelular no músculo em contração e, principalmente durante a ativação seletiva do metaboreflexo muscular através da OCPE [32, 39, 40]. Isso tem sido demonstrado pela infusão de

dicloroacetato, diminuindo o pH após exercício em indivíduos saudáveis, atenuando as respostas oriundas da ativação do metaboreflexo muscular [41].

Durante o exercício sabemos que ocorre uma importante interação entre os reflexos cardiovasculares que são conduzidos pela liberação de substâncias que podem sensibilizar as fibras do tipo III e IV ao ponto de desencadear resposta na PAM, o que aumenta a resistência vascular periférica no membro não ativo, este mantido durante todo o período em isquemia muscular, o que pode intensificar os justes cardiovasculares associado inversamente as alterações no pH intracelular [39, 40].

Então, o significado funcional do metaboreflexo muscular é de que este mecanismo é ativado quando há um desequilíbrio entre o aporte de oxigênio e o metabolismo muscular. Essa ativação desencadeia uma resposta pressórica para restaurar a perfusão e o aporte de oxigênio para os músculos isquêmicos. Em intensidades moderadas, a resposta pressórica advinda da ativação deste reflexo é conseguida principalmente pelo aumento do débito cardíaco [41], enquanto que em intensidades mais elevadas, existe um aumento concomitante da resistência vascular periférica [42].

Em seres humanos, não há evidências até o momento que comprovem a capacidade do metaboreflexo muscular de restaurar a perfusão no músculo em exercício. Joyner e cols. [43], bem como Daley e cols. [44], utilizaram um modelo equivalente ao modelo de “*Seattle*” e avaliaram as respostas hemodinâmicas ao exercício rítmico de preensão manual aplicando pressão positiva externa para diminuir a perfusão do membro exercitado. Apesar desse modelo provocar aumento da resposta pressórica, não foi evidenciado aumento do fluxo sanguíneo para o músculo isquêmico.

No entanto, mais estudos são necessários para investigar os mecanismos determinantes desta diferença nos resultados entre o modelo animal e o modelo em seres humanos.

Recentemente, alguns estudos definiram como resposta primária para o metaboreflexo em indivíduos saudáveis a redistribuição o fluxo sanguíneo, seguindo uma especificidade regional na resposta eferente ao membro ativado, visando manter o equilíbrio entre condição vasoconstritora e débito cardíaco. Além disso, elucida que o metaboreflexo tem dupla função, ele pode tanto elevar como diminuir o fluxo sanguíneo muscular em função de algumas variáveis: (1) intensidade e modo de contração muscular; (2) membro em que o reflexo é evocado; (3) força do sinal definido pela massa muscular envolvida; (4) da medida de fluxo sanguíneo que é redistribuído de leitos vasculares inativos para aumentar o volume sanguíneo central e (5) da proporção em que o débito cardíaco pode ser aumentado [45, 46].

Portanto, é possível que intervenções ao inibirem ou atenuarem o metaboreflexo, contribuam diretamente para a melhora do desempenho físico e capacidade funcional.

Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e neuromodulação

O termo TENS se origina das iniciais do termo em inglês “*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*”, que traduzido para o português significa Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea. O objetivo principal do TENS é a redução da dor. Este fato se origina, através de um mecanismo onde ocorre estimulação das fibras nervosas grossas A-alfa mielinizadas de condução rápida. Esta ativação desencadeia a nível central, sistemas analgésicos descendentes de caráter inibitório sobre a transmissão nociceptiva conduzida por fibras não mielinizadas de calibre pequeno, e esse

mecanismo irá gerar a redução dos limiares de dor. Logo, o TENS se caracteriza por ser uma corrente elétrica de baixa frequência, despolarizada, geradora de estímulos sobre o sistema corporal e capaz de gerar modulações neuronais [47].

Suas características elétricas podem ser moduladas variando sua intensidade, frequência de pulso e duração de pulso. Esses ajustes permitem ativar diferentes tipos de fibras nervosas e gerar resultados analgésicos diferentes [48, 49]. Seu mecanismo de ação, no entanto, tem sido atribuído apenas a uma hiperestimulação sensorial sustentada pelo mecanismo de controle da comporta de dor, já descrito [50]. A postulação dessa teoria inaugurou a criação das “unidades de TENS”, onde a estimulação elétrica parece ativar também outros mecanismos de inibição pré-sináptica por meio de um sistema descendente, o que envolve a participação de um sistema de opióides, no qual participam também algumas estruturas do SNC.

A partir desse contexto, Melzack & Wall (1965), definiram que a neuromodulação tem origem na teoria de comportas da dor, que prevê a partir da estimulação em vias aferentes, uma modulação na transmissão de impulsos através da medula em relação ao ponto estimulado [50]. Entre as formas de neuromodulação a estimulação elétrica nervosa transcutânea, já bem descrita na literatura com seu uso crônico [51, 52] e a técnica invasiva de estimulação da medula espinal, conhecida como: Spinal Cord Stimulation (SCS). Essas técnicas são utilizadas especificamente para tratar uma variedade de condições de dor. Atualmente, têm-se investigado se a TENS pode modular a dor em várias situações distintas, tais como, em pacientes isquêmicos após cirurgias cardíacas e de revascularização do miocárdio [53]. Nesse sentido, o uso de TENS em pacientes isquêmicos com angina de formas diferenciadas tem sido eficaz, uma vez que esta intervenção pode aumentar a disponibilidade no aporte de oxigênio ao miocárdio ou uma redução na demanda de oxigênio, melhorando

o nível de isquemia [54-56]. Especificamente, Mannheimer e cols., concluíram a partir de uma série de estudos com TENS aplicado na região ganglionar, que o efeito anti-isquêmico é mediado pela redução na demanda de oxigênio pelo miocárdio e por uma redução na pós-carga em decorrência da redução na pressão arterial sistólica [54]. Esse mecanismo tem sido hipoteticamente associado à redução da ativação do sistema nervoso simpático com base na observação de redução nos níveis de epinefrina e norepinefrina em resposta a estimulação elétrica de baixa frequência [54].

Estimulação por corrente interferencial (IES): características e eletrofisiologia

Inicialmente a corrente interferencial (IC) foi desenvolvida na década de 1950 pelo Dr. Hans Nemeč, em Viena. Vinte anos após, os países americanos iniciaram seus experimentos com a terapia interferencial. O conceito da corrente interferencial refere-se à utilização de campos elétricos cruzados e sobrepostos de dois circuitos elétricos de frequência média produzidos em dois circuitos diferentes, onde a estimulação máxima não ocorre próxima aos eletrodos, mas sim a uma determinada profundidade no corpo. [57] Um destes campos elétricos, ou ondas elétricas, é chamado de Portadora ou f_1 , que apresenta uma frequência constante, geralmente em torno de 2.000Hz a 4.000Hz, podendo chegar a 10.000Hz em equipamentos importados. A outra onda é chamada de Moduladora ou f_2 , esta com uma frequência ajustável pelo terapeuta, geralmente numa faixa entre 4.000 a 4.250Hz. [58] Logo, a corrente interferencial é resultado do cruzamento destas duas ondas, onde temos: $f_2 - f_1 = \text{Interferência}$, ou também chamada de Amplitude de Modulação de Frequência (AMF). A AMF, tradicionalmente é

considerada como sendo o componente efetivo da CIV, simulando as correntes de baixa frequência e criando a estimulação diferencial de nervos e certos tipos de tecidos. A partir dessa definição, observa-se que a corrente interferencial é uma forma semelhante à estimulação elétrica nervosa transcutânea [58].

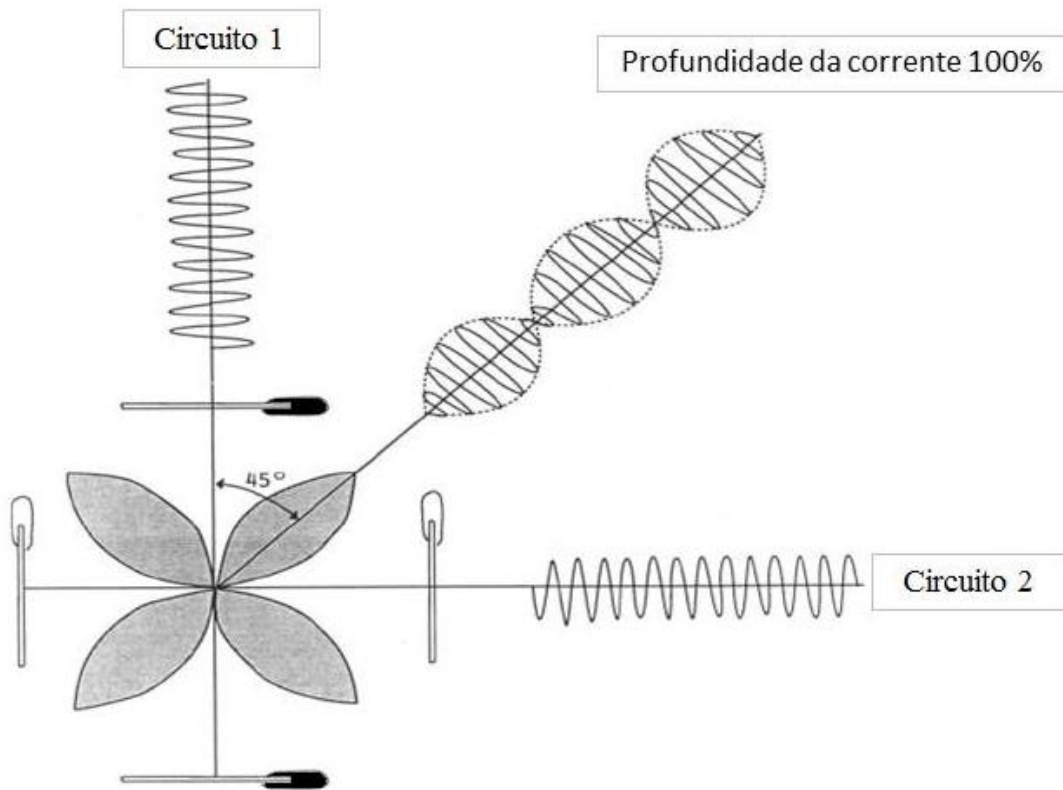


Figura 2: Formação do vetor interferencial na aplicação tetrapolar. Esquema do mecanismo de geração de corrente interferencial, formando um vetor no ângulo de 45° em relação à disposição dos eletrodos cutâneos, onde o circuito 1 é representado pelos eletrodos pretos e o circuito 2 os eletrodos brancos.

Com base no cruzamento dos circuitos para a formação da interferência, devemos levar em consideração a grande importância da colocação dos eletrodos cutâneos, tendo em vista que a máxima estimulação ocorrerá num ângulo de 45° aos eletrodos. É importante ressaltar que este mecanismo somente irá ocorrer na aplicação tetrapolar, ou seja, quando se utiliza quatro eletrodos cutâneos com dois circuitos de média frequência. Nesse caso, a

geração da onda interferencial irá ocorrer no organismo do paciente, a uma determinada profundidade. Não se sabe com exatidão a profundidade da geração da interferência, pois esta depende, dentre outros fatores: da modulação com que é realizada, do modo de aplicação e do nível de impedância dos tecidos, que é influenciado pela heterogeneidade dos componentes subcutâneos. [57] Porém, verificou-se em laboratório que a interferência é gerada na forma de cruz ou trevo, centralizada no cruzamento dos dois circuitos (como ilustra a figura 2).

Por outro lado temos a aplicação Bipolar de corrente interferencial. Este método é caracterizado pela utilização de apenas um circuito em um ou mais canais distintos. Nesse caso, não ocorre a formação de vetor a 45° em relação aos eletrodos, mas sim ocorre a propagação da onda interferencial de forma Linear, ou seja, a corrente passa de um eletrodo para outro. Estudos mostram que não há superioridade em relação à eficácia do método bipolar comparado ao tetrapolar [59].

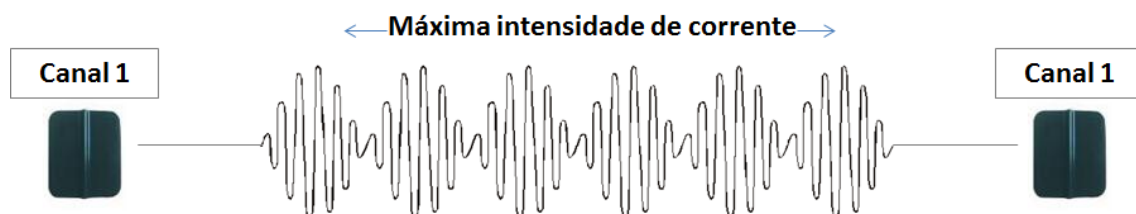


Figura 3. Ilustração do vetor linear no método de aplicação Bipolar de corrente interferencial. Nesta situação, a intensidade máxima de corrente ocorre na região entre os eletrodos.

Inicialmente tanto a corrente interferencial quanto a TENS foram desenvolvidos para o tratamento da dor, tendo em vista a alta tolerância destas correntes, por parte dos pacientes [60], comprovaram estes benefícios através de um ensaio clínico randomizado, na qual se comparou o uso das duas correntes na redução da dor induzida experimentalmente. Na

ocasião foram recrutados quarenta e oito indivíduos jovens e saudáveis e divididos aleatoriamente em três grupos: grupo interferencial, grupo TENS e grupo placebo. A duração da terapia foi de 30 minutos e os limiares de dor foram medidos antes, durante e após a aplicação das intervenções. Os resultados mostraram um aumento significativo no limiar de dor dos grupos que utilizaram correntes em relação ao grupo placebo, além disso, o estudo mostrou que o efeito analgésico pós-estimulação durou mais no grupo que utilizou corrente interferencial.

O mecanismo fisiológico que se obtém com a terapia interferencial, tanto na aplicação tetrapolar quanto na bipolar, sobre a pele (figura 4), em relação á redução da dor, ocorre através da estimulação das fibras mielínicas de grosso calibre, segundo a teoria do portão de Melzack e Wall [50], porém, para que possa ocorrer esta estimulação de fibras de grosso calibre, devem ser levadas em conta algumas considerações em relação à modulação da corrente: Intensidade relativamente baixa, frequência portadora relativamente alta, AMF situada dentro da faixa do espectro biológico (1 a 150Hz), podendo ocorrer, assim, a despolarização das fibras nervosas.

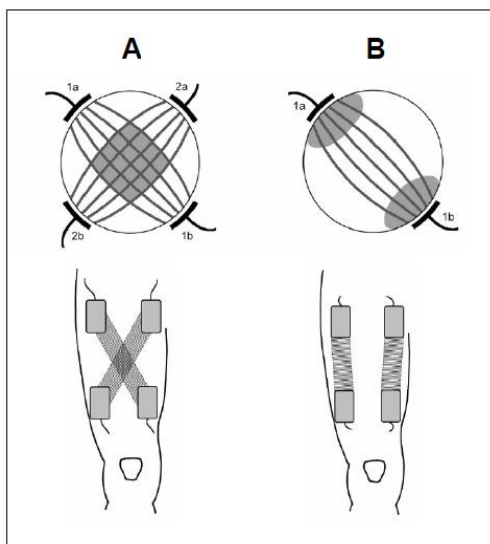


Figura 4. Exemplo de aplicação de CIV nos métodos tetrapolar (A) e bipolar (B) na região anterior da coxa. Adaptado de Ozcan, 2004 (59).

TENS e CIV: estimulação neural e respostas sobre fluxo sanguíneo

A aplicação do TENS e/ou CIV em regiões onde se concentram maiores quantidades de estruturas como vasos sanguíneos ou gânglios podem produzir modulações diferentes. Um exemplo é a aplicação na região do gânglio estrelado, podendo influenciar a perfusão vascular periférica. O Gânglio Estrelado também chamado de gânglio cervicotorácico é composto por um grupo de nervos localizado na região cervical (entre C8-T4), e é formado pela fusão dos gânglios cervical inferior e primeiro torácico [61]. Por outro lado, o coração, apresenta difundidas terminações nervosas simpáticas que se aglutinam para formar o plexo cardíaco simpático e os gânglios colaterais. Os nervos cardíacos partem para essas estruturas adjacentes concentrando-se na região cervical do gânglio da cadeia simpática paravertebral [62]. As vias simpáticas em contato com a porção cinzenta intermediolateral da medula espinhal torácica superior com a porção branca e cinza dos ramos comunicantes, formam a via simpática que se estende acima do tronco cerebral posterior encerrando-se no hipotálamo [62].

Chandler e cols. (1998) mostraram que alterações no fluxo coronariano e na perfusão miocárdica onde o desfecho primário é a angina, atingem não somente o SNC através do hipotálamo, mas pela excitação do trato espinotalâmico torácico superior. Portanto, essa retransmissão por meio da porção ventro- póstero-lateral do tálamo, continua até os centros superiores do SNC [63]. A partir deste contexto, diversos estudos avaliaram as respostas das intervenções com técnica de neuroestimulação, sobre a modulação do sistema nervoso autônomo (SNA).

O estudo de Foreman e cols. (2000) esclareceu sobre o possível mecanismo pelo qual a neuroestimulação pode alterar a unidade simpática cardíaca. Eles observaram que a estimulação da medula espinhal em cães submetidos à ligadura da artéria coronária promoveu um efeito supressivo sobre a atividade simpática cardíaca intrínseca [64]. Além disso, eles também descobriram que esse efeito pode ser neutralizado pela interrupção em vias eferentes simpáticas no trato ganglionar aferente subclávico [64]. Isso fornece evidências de que a neuroestimulação pode agir através da influência em neurônios da medula espinhal, se comunicando com o sistema nervoso intrínseco cardíaco via intratorácica. Finalmente, alguns autores defendem que a administração da TENS ao nível do gânglio localizado na sétima vértebra cervical [65], teria efeitos positivos no que diz respeito à redução da atividade do SNS [66, 67].

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, uma vez que, tanto a noradrenalina como a acetilcolina liberadas no coração, modificam o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica. Além disto, o sistema simpático pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas [26]. Embora os efeitos do sistema nervoso sobre o sistema cardiovascular se devam, em grande parte, à ação da noradrenalina e da acetilcolina, a liberação de outros neurotransmissores nas terminações pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas pode potencializar e/ou minimizar a ação da noradrenalina e da acetilcolina, ampliando as oportunidades de controle cardiovascular por aumentar ou diminuir a sensibilidade do músculo cardíaco e do músculo liso vascular à estimulação simpática e parassimpática [29].

Sabe-se que o efeito vasodilatador da TENS poderia melhorar a complacência arterial, o que favoreceria a função do ventrículo esquerdo, reduzindo sua carga de trabalho e facilitando a perfusão diastólica, crucial para a oferta de sangue ao músculo cardíaco por meio das artérias coronarianas [30].

O primeiro estudo testando efeitos do TENS sobre fluxo sanguíneo, em membros comprometidos por doença vascular periférica, demonstrou melhora no fluxo sanguíneo da microcirculação, bem como um efeito analgésico direto [68]. Estas propriedades anti-isquêmicas provocaram interesse na possibilidade de tratamento da insuficiência coronária, o que levou Mannheimer e cols.[69] a produzir os primeiros relatos de sucesso na aplicação da TENS para angina crônica no ano de 1982. Vários estudos randomizados e controlados [54, 68-70] seguiram esta publicação, demonstrando que a TENS realmente melhora o controle dos sintomas, reduzindo o uso de nitratos e ampliando a tolerância ao exercício em pacientes com angina crônica. No estudo de Borjesson e cols. (1999), foi mostrada a utilização da TENS para reduzir o número de episódios isquêmicos em pacientes com síndrome coronariana instável e angina [71].

Chauhan e cols. [72] utilizando sistema de Doppler intra-coronário para analisar os efeitos da TENS aplicada na região precordial sobre o fluxo sanguíneo coronariano em três grupos: (Grupo 1) pacientes com diagnóstico de angina mas sem diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC), conhecida como síndrome “X”, (Grupo 2) pacientes com DAC e (Grupo 3) pacientes transplantados cardíacos, demonstraram um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo coronariano em repouso, em todos os pacientes dos grupos 1 e 2 avaliados, afirmando haver um mecanismo mediado pelo sistema nervoso simpático. Colaborando com estes achados, Sandersone Jessurun, verificaram estes

mesmos resultados em estudos de seguimento com pacientes apresentando síndrome “X” e DAC, respectivamente[73, 74].

O efeito da neuromodulação sobre a perfusão miocárdica durante o exercício físico foi investigado usando tomografia de emissão de pósitrons, em pacientes com doença isquêmica do coração. Os pesquisadores descobriram que, embora a neuroestimulação não conseguisse alterar o fluxo sanguíneo total, houve uma redistribuição prévia de sangue a área isquêmica, produzindo um padrão mais homogêneo de suporte sanguíneo [75].

Os possíveis mecanismos que se tem sugerido para o aumento de fluxo sanguíneo após tratamento com TENS [76] incluem inibição segmentar de vasoconstrição simpática como observado em pacientes com angina isquêmica [77, 78], liberação de peptídeos vasodilatadores a partir de neurônios sensoriais e a ação da bomba muscular dos músculos contraídos. Estudos relataram os benefícios da TENS em membros de pacientes com déficit de fluxo sanguíneo, além disso, propuseram um aumento intenso de fluxo regional [68, 79].

Em relação aos efeitos da corrente interferencial sobre o fluxo sanguíneo e a redução de edema periférico, existem poucas evidências comprovando seus efeitos. Sobre a redução de edema, existem estudos sugerindo que este mecanismo pode diminuir concomitantemente a pressão nos tecidos adjacentes, logo esses fenômenos são aparentemente devido à contração muscular leve ou ação sobre o sistema nervoso autônomo, diminuindo assim o tônus dos vasos sanguíneos [80-83]. Noble JG (2000), avaliou a existência de uma correlação do uso da corrente interferencial com um aumento do fluxo sanguíneo periférico. Na ocasião, o objetivo do estudo foi investigar o efeito de diferentes frequências de corrente interferencial sobre o fluxo sanguíneo

cutâneo em humanos, utilizando doppler fluxometria a laser, na tentativa de definir os mecanismos fisiológicos envolvidos. Foram recrutados cinquenta indivíduos saudáveis, que receberam aplicação de corrente interferencial através de quatro eletrodos de sucção no músculo quadríceps femoral, e estes foram divididos em cinco grupos: grupo controle, onde não houve aplicação de corrente nem colocação de eletrodos cutâneos; grupo placebo, onde só houve a colocação de eletrodos cutâneos sem aplicação de corrente; grupo CIV 1, onde foi aplicado corrente interferencial com uma frequência de batida de 10-100hz; grupo CIV 2, onde foi aplicado corrente interferencial com uma frequência de batida de 80-100hz; grupo CIV 3, onde se aplicou corrente interferencial com uma frequência de batida de 10-20hz. Os resultados mostraram que o grupo CIV 3 (que usou frequência de batida de 10-20hz) foi o único que teve um aumento no fluxo sanguíneo periférico significativo em relação aos demais grupos [84]. Já outro estudo descobriu que a CIV aumentou significativamente o fluxo de sangue, mas que este efeito não foi maior do que com a utilização de placebo ou TENS [85].

Por outro lado, dois estudos experimentais não encontraram evidências de aumento da perfusão tecidual com a estimulação interferencial [86, 87].

Por fim, Vieira et al, comprovou recentemente através de um ensaio clínico randomizado, que a estimulação elétrica nervosa transcutânea aplicada na região ganglionar de sujeitos saudáveis, atenua o metaboreflexo e reduz a modulação simpática[88]. Contudo, estes achados ainda não foram claramente evidenciados com a utilização de corrente interferencial aplicada na região ganglionar, tão pouco foi verificado a comparação entre as duas correntes em relação às respostas hemodinâmicas e neurais.

Metaboreflexo e variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é utilizada como método diagnóstico de muitas doenças, estratificação de risco, disfunção autonômica e resultados de intervenções [89-92]. Um potencial de aplicação da análise da VFC é a avaliação da sensibilidade ao reflexo pressórico do exercício (RPE) [89-92].

O RPE representa a detecção de um acúmulo de metabólitos e desenvolvimento de tensão na musculatura, com conseqüente aumento do SNS [93, 94]. Augustyniak e cols., sugerem que as medidas da função cardíaca centrais fornecem algumas vantagens sobre o valor obtido com as demais variáveis [95]. Os mesmos autores descrevem que como no RPE ocorre um fluxo de sensibilização das vias aferentes e não uma pressão de sensibilização, os indicadores da função cardíaca central podem fornecer uma visão mais direta da resposta deste reflexo.

Demais autores relataram um aumento no desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) durante o exercício isométrico de *handgrip* a 50% da CVM [96-98]. Também foi evidenciado que houve maior aumento no componente de baixa frequência, mas nenhuma mudança no componente de alta frequência durante o exercício isométrico de perna a 30% da CVM.

Interessantemente, os estudos de Gonzalez-Camarena e cols. [97] e Iellamo e cols. [98] deixam claro não haver declínio significativo no componente de alta frequência durante o exercício isométrico. Portanto, se o componente de alta frequência permanece elevado durante o exercício, não pode haver nenhum aumento adicional de potência sobre o componente de alta frequência durante a oclusão arterial pós-exercício [97, 100].

REFERÊNCIAS

1. Araújo, C.G.S., Nóbrega, A.C.L., Castro, C.L.B. *Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern*. Braz J. MedBiol Res, 1989. **22**(7): p. 909-991
2. Lash, J.M., *Regulation of skeletal muscle blood flow during contractions*. Proc Soc Exp Biol Med, 1996. **211**(3): p. 218-35.
3. Clifford PS, Hellsten Y. *Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle*. J Appl Physiol, 2004. (97): p. 393–403.
4. Rowell LB, O'Leary DS. *Reflex control of the circulation during exercise; chemoreflexes and mechanoreflexes*. J Appl Physiol, 1990. (69): p. 407–418.
5. Goodwin, G.M., D.I. McCloskey, and J.H. Mitchell, *Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension*. J Physiol, 1972. **226**(1): p. 173-90.
6. Mitchell JH, Reeves DR, Jr, Rogers HB, Secher NH, Victor RG. *Autonomic blockade and cardiovascular response to static exercise in partially curarized man*. The Journal of Physiology. 1989. (413): p. 433–445.
7. Ogoh, S., et al., *Increases in central blood volume modulate carotid baroreflex resetting during dynamic exercise in humans*. J Physiol. 2007. **581**(1): 405–418.
8. Matsukawa, K., T. Nakamoto, and A. Inomoto, *Gadolinium does not blunt the cardiovascular responses at the onset of voluntary static exercise in cats: a predominant role of central command*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(1): p. H121-9.
9. Matsukawa K, Murata J, Wada T. *Augmented renal sympathetic nerve activity by central command during overground locomotion in decerebrate cats*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1998. 275: H1115–H1121.

10. Raven, P.B., P.J. Fadel, and S. Ogoh, *Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective*. *ExpPhysiol*, 2006. **91**(1): p. 37-49.
11. McIlveen, S.A., S.G. Hayes, and M.P. Kaufman, *Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex*. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*, 2001. **280**(4): p. H1454-63.
12. McCloskey DI, Mitchell JH. *Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle*. *J Physiol*. 1972. **224**(1):173–186.
13. Piepoli, M., et al., *A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure*. *Am Heart J*, 1999. **137**(6): p. 1050-6.
14. Middlekauff, H.R., et al., *Exaggerated renal vasoconstriction during exercise in heart failure patients*. *Circulation*, 2000. **101**(7): p. 784-9.
15. Smith SA, Williams MA, Mitchell JH, Mammen PPA, Garry MG. *The capsaicin-sensitive afferent neuron in skeletal muscle is abnormal in heart failure*. *Circulation*. 2005. (111):2056–2065.
16. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS, et-al. *Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training*. *Circulation*.1996. (93):940-52.
17. Poole, D.C. and L.F. Ferreira, *Oxygen exchange in muscle of young and old rats: muscle-vascular-pulmonary coupling*. *Exp Physiol*, 2007. **92**(2): p. 341-6.
18. Kaufman, M.P., & Fosters, H.V. *Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway response to exercise, in Handbook of Physiology*. New York: Oxford University Press. 1996. Pp. 381-447.
19. Kaufman, M.P., et al., *Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats*. *J ApplPhysiol*, 1983. (55): p. 105-112.

20. Kaufman M.P, Rybicki K.J. *Discharge properties of group III and IV muscle afferents: their responses to mechanical and metabolic stimuli.*J ApplPhysiol,1987. **61** (4 Pt 2):I60-5.
21. Kaufman M.P, Rybicki K.J, Waldrop T.G, Ordway G.A.*Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction.*J ApplPhysiol, 1984. (3):644-50.
22. Kaufman M.P, Hayes S.G. *The exercise pressor reflex.* ClinAuton Res. 2002 Dec;**12**(6):429-39.
23. Adreani, C.M, JM. Hill, and M.P. Kaufman, *Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise.* J ApplPhysiol, 1997. **82**(6): p. 1811-7.
24. Adreani, C.M and M.P Kaufman, *Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise.* J ApplPhysiol, 1998. **84**(6): p. 1827-33.
25. Freund, P.R., et al., *Blockade of the pressor response to muscle ischemia by sensory nerve block in man.* Am J Physiol, 1979.**237**(4): p. H433-9.
26. Hansen, J., et al., *Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle.* Am J Physiol, 1994.**266**(6 Pt 2): p. H2508-14.
27. Negrão, C.E.; Trombetta, I.C.; Batalha, L.T.; Ribeiro, M.M.; Rondon, M.U.R.P.; Tinucci, T.; Forjaz, C.L.M.; Barretto, A.C.P.; Halpern, A.; Villares, S.M.F. *Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women.* Am J Physiology: Heart and Circulatory Physiology, Bethesda, v.281, p.H469-75, 2001b.
28. Alam, M. and F.H. Smirk, *Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles.* J Physiol, 1937. **89**(4): p. 372-83.

29. Wallin, B.G., R.G. Victor, and A.L. Mark, *Sympathetic outflow to resting muscles during static handgrip and post contraction muscle ischemia*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H105-10.
30. Seals, D.R., *Sympathetic neural discharge and vascular resistance during exercise in humans*. J Appl Physiol, 1989. **66**(5): p. 2472-8.
31. Sinoway, L., et al., *Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction*. J Appl Physiol, 1989. **66**(1): p. 429-36.
32. Crisafulli, A., et al., *Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(6): p. H3035-42.
33. Crisafulli, A., et al., *Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(2): p. 221-8; discussion 229.
34. Bastos, B.G., et al., *Left ventricular volumes and hemodynamic responses to post exercise ischemia in healthy humans*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(6): p. 1114-8.
35. Rodman, J.R., et al., *Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflexes in dogs: rest and exercise*. J Appl Physiol, 2003. **95**(3): p. 1159-69.
36. Smith, S.A., J.H. Mitchell, and M.G. Garry, *The mammalian exercise pressor reflex in health and disease*. Exp Physiol, 2006. **91**(1): p. 89-102.
37. Sinoway, L.I. and J. Li, *A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure*. J Appl Physiol, 2005. **99**(1): p. 5-22.
38. Nishiyasu, T., et al., *Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip*. Acta Physiol Scand, 1994. **151**(2): p. 143-8.

39. Victor, R.G., et al., *Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans*. J Clin Invest, 1988. **82**(4): p. 1301-5.
40. Ettinger, S., et al., *Dichloroacetate reduces sympathetic nerve responses to static exercise*. Am J Physiol, 1991. **261**(5 Pt 2): p. H1653-8.
41. O'Leary, D.S. and D.D. Sheriff, *Is the muscle metaboreflex important in control of blood flow to ischemic active skeletal muscle in dogs?* Am J Physiol, 1995. **268**(3 Pt 2): p. H980-6.
42. Augustyniak, R.A., et al., *Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**(4): p. H1645-52.
43. Joyner, M.J., *Does the pressor response to ischemic exercise improve blood flow to contracting muscles in humans?* J Appl Physiol, 1991. **71**(4): p. 1496-501.
44. Daley, J.C., 3rd, et al., *Autonomic and vascular responses to reduced limb perfusion*. J Appl Physiol, 2003. **95**(4): p. 1493-8.
45. Boushel, R., *Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise*. Acta Physiol (Oxf). **199**(4): p. 367-83.
46. Kaufman, M.P., *Metaboreflex control of the heart*. J Physiol. **588**(Pt 7): p. 1037-8.
47. Howson D. *Peripheral neural excitability. Implications for transcutaneous electrical nerve stimulation*. Phys Ther, 1978. **58**: 1467-1473.
48. Johnson MI, Tabasam G. *An investigation into the analgesic effects of interferential currents and transcutaneous electrical nerve stimulation on experimentally induced ischemic pain in otherwise pain-free volunteers*. Phys Ther, 2003. **83**: 208-223.

49. Sluka, K. A. and D. Walsh. *Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness*. J Pain, 2003. **4**(3): 109-21.
50. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(699): p. 971-9.
51. Navani, A., et al., *Treatment of tremors in complex regional pain syndrome*. J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(4): p. 386-90.
52. Singh, R.B., et al., *Brain-heart connection and the risk of heart attack*. Biomed Pharmacother, 2002. **56 Suppl 2**: p. 257s-265s.
53. Cipriano, G., Jr., et al., *Short-term transcutaneous electrical nerve stimulation after cardiac surgery: effect on pain, pulmonary function and electrical muscle activity*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008. **7**(4): p. 539-43.
54. Mannheimer, C., H. Emanuelsson, and F. Waagstein, *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the influence of naloxone*. Pain, 1990. **41**(1): p. 27-34.
55. Sanderson, J.E., et al., *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes*. Clin Auton Res, 1995. **5**(2): p. 81-4.
56. Hammond C, M.S., Leach A, Chester R., *Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of patients with chronic refractory angina*. Br J Cardiol, 2000. **7**: p. 293-5.
57. Minder PM, Noble JG, Alves-Guerreiro J, et al. *Interferential Therapy: lack of effect upon experimentally induced delayed onset muscle soreness*. Clin Physiol Funct I. 2002. **22**: p. 339-347.

58. Ward, AR. *Electrical stimulation using kilohertz frequency alternating current*. Phys Ther. 2009. 89: p. 181-190.
59. Ozcan J, Ward AR, Robertson VJ. *A comparasion of true and premodulated interferential currents*. Arch Phys Med Rehabil. 2004. 85: p. 409-415.
60. Gladys L. Y. Cheing and Christina W. Y. Hui-Chan. *Analgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential currents on heat pain in healthy subjects*. J Rehabil Med. 2003. 35: p. 15–19.
61. Barker R, Lang T, Hager H, Steinlechner B, Hoerauf K, Zimpfer M, et al. *The influence of stellate ganglion transcutaneous electrical nerve stimulation on signal quality of pulse oximetry in prehospital trauma care*. Anesthesia & Analgesia. 2007, **104**(5):1150.
62. Janes, R.D., et al., *Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia*. Am J Cardiol, 1986. **57**(4): p. 299-309.
63. Chandler, M.J., J. Zhang, and R.D. Foreman, *Cardiopulmonary sympathetic input excites primate cuneothalamic neurons: comparison with spinothalamic tract neurons*. J Neurophysiol, 1998. **80**(2): p. 628-37.
64. Foreman B, L.B., Ardell J et al., *Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris*. Cardiovasc Res, 2000. **47**: p. 367-75.
65. Day, M., *Sympathetic blocks: the evidence*. Pain Pract, 2008. **8**(2): p. 98-109.
66. Larsen, B., et al., [*Stellate ganglion block with transcutaneous electric nerve stimulation (TENS): a double-blind study with healthy probands*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1995. **30**(3): p. 155-62.
67. Jenkner, F.L., [*Electric blockade of sympathetic and somatic nerves through the skin (author's transl)*]. Wien Klin Wochenschr, 1980. **92**(7): p. 233-40.

68. Kaada, B., *Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy)*. Eur Heart J, 1982. **3**(4): p. 303-14.
69. Mannheimer, C., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris*. Eur Heart J, 1982. **3**(4): p. 297-302.
70. Mannheimer, C., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in angina pectoris*. Pain, 1986. **26**(3): p. 291-300
71. Borjesson, M., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris*. Coron Artery Dis, 1997. **8**(8-9): p. 543-50.
72. Chauhan, A., et al., *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 694-702.
73. Jessurun, G.A., et al., *Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery*. Am J Cardiol, 1998. **82**(8): p. 921-6.
74. Sanderson J, W.K., Chung H et al., *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary and systemic haemodynamics in syndrome X*. Coron Artery Dis, 1996. **7**: p. 547-52.
75. Hauvast R, B.P., Dejonste M et al., *Effects of spinal cord stimulation on regional myocardial blood flow assessed by positron emission tomography*. Am J Cardiol, 1996. **77**: p. 462-7.
76. Sandberg, M.L., M.K. Sandberg, and J. Dahl, *Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation*. Phys Ther, 2007. **87**(8): p. 1047-55.
77. Mannheimer, C., H. Emanuelsson, and F. Waagstein, *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on catecholamine*

- metabolism during pacing-induced angina pectoris and the influence of naloxone.* Pain, 1990. **41**(1): p. 27-34.
- 78.** Sanderson, J.E., et al., *The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes.* Clin Auton Res, 1995. **5**(2): p. 81-4.
- 79.** Twist, D.J., *Acrocyanosis in a spinal cord injured patient--effects of computer-controlled neuromuscular electrical stimulation: a case report.* Phys Ther, 1990. **70**(1): p. 45-9.
- 80.** De Domenico. *Pain relief whith interferential therapy.* Aust J Physiother 28(3): 14-18.
- 81.** Goats GC. *Interferential current therapy.* Br J Sports Med **24**(2): p. 87-92.
- 82.** Rennie S. *Interferential current therapy.* In Peat (ed) Current physical therapy. Philadelphia, BC Decker: 196-206.
- 83.** Shafshak T, El-Sheshai AM, Soltan HE. *Personality traits in the mechanisms of interferential therapy for osteoarthritic knee pain.* Arch Phys Med Rehab 72: 579-581.
- 84.** Noble JG, Henderson G, Cramp AF, et al. *The effect of interferential therapy upon cutaneous blood flow in humans.* Clin Physiol. 2000. 20: p. 2-7.
- 85.** Olson SL, Perez JV, Stacks LN et al. *The effects of TENS and interferential current on cutaneous blood flow in healthy subjects.* Physiother Canada **51**(1): p. 27-31.
- 86.** Indergand HJ, Morgan BJ. *Effect of interference current on forearm vascular resistance in asymptomatic humans.* Phys Ther **75**(4): p. 306-312.
- 87.** Nussbaum E, Rush P, Disenhaus L. *The effects os interferential therapy on peripheral blood flow.* Physiotherapy **76**(12): 803-807.

88. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR. *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects*. Eur J Appl Physiol. 2012. 112: p. 1327-1334.
89. Francis, D.P., et al., *Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man*. J Physiol, 2002. **542**(Pt 2): p. 619-29.
90. Ponikowski, P., et al., *Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure*. Circulation, 2001. **104**(5): p. 544-9.
91. Ponikowski, P.P., et al., *Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure*. Circulation, 2001. **104**(19): p. 2324-30.
92. Scott, A.C., et al., *Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure*. J Physiol, 2000. **529 Pt 3**: p. 863-70.
93. Mitchell, J.H., M.P. Kaufman, and G.A. Iwamoto, *The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways*. Annu Rev Physiol, 1983. **45**: p. 229-42.
94. Thomas, G.D., et al., *Invited editorial on "Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise"*. J Appl Physiol, 1998. **84**(6): p. 1825-6.
95. Augustyniak, R.A., et al., *Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**(4): p. H1645-52.

96. Nishiyasu, T., et al., *Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans*. J Appl Physiol, 1994. **77**(6): p. 2778-83.
97. Gonzalez-Camarena, R., et al., *Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(10): p. 1719-28.
98. Iellamo, F., et al., *Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 27-32.
99. Kluess, H.A. and R.H. Wood, *Heart rate variability and the exercise pressor reflex during dynamic handgrip exercise and postexercise arterial occlusion*. Am J Med Sci, 2005. **329**(3): p. 117-23.
100. Arai, Y., et al., *Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H132-41.

Capítulo III

Objetivos

Baseado nas informações revisadas anteriormente, os efeitos da neuromodulação apresentam importância clínica e fisiológica. No entanto, no metaboreflexo muscular esquelético, as manifestações agudas dos efeitos da aplicação ganglionar da TENS e CIV ainda não foram totalmente exploradas. Neste contexto, conduzimos um estudo sobre as respostas à indução do metaboreflexo muscular esquelético e suas repercussões sobre as respostas hemodinâmicas após uma única aplicação de TENS e CIV na região ganglionar em indivíduos saudáveis, e nossos objetivos foram:

1. Testar a hipótese de que uma única intervenção com TENS ou CIV ganglionar pode produzir atenuação no metaboreflexo muscular esquelético, reduzindo a redistribuição do fluxo sanguíneo, com redução na resistência vascular no membro não-exercitado, de indivíduos saudáveis;
2. Analisar o efeito da TENS e CIV sobre o comportamento do metaboreflexo muscular esquelético e a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis;

CapítuloIV

Artigo

ORIGINAL ARTICLE

Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential electrical stimulation on muscle metaboreflex activity

Julio Zago¹, Paulo J.C. Vieira¹, André Luis Machado Winter¹, Marcos D. Silveira¹, Gaspar R. Chiappa^{1,2}

¹Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; ²Serra Gaucha College, Physical Therapy Division, Brazil.

Correspondence to:

Gaspar R. Chiappa, PT, ScD

Exercise Pathophysiology Research Laboratory

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Phone: +55 51 3359 6332

E-mail: gchiappa@hcpa.ufrgs.br

Keywords: Autonomic nervous system; Neuromodulation; Blood flow control;
Exercise.

Abstract

We had demonstrated that *transcutaneous electrical nervous stimulation* (TENS) or *interferential electrical stimulation* (IES) increase peripheral blood flow by inhibition of sympathetic nervous stimulation. The purpose of this study was to compare the effectiveness of TENS and IES against control condition to examine the effect on metaboreflex activation and heart rate variability (HRV) in healthy individuals. Eleven healthy subjects (age 26 ± 2.8 years) were randomized to TENS, and IES or control (same protocol without electrical output) applied on the ganglion region. Mean blood pressure (MBP), Heart Rate (HR), calf blood flow (CBF) and calf vascular resistance (CVR) were measured throughout exercise protocols (submaximal static handgrip exercise), and recovery periods with or without postexercise circulatory occlusion (PECO+ and PECO-). Muscle metaboreflex control of calf vascular resistance was estimated by subtracting the area under the curve (AUC) when circulation was occluded from the AUC without circulatory occlusion. At the exercise peak, the increase in MBP was attenuated by TENS and IES ($p < 0.05$), which persisted during PECO+ and PECO-. IES promoted higher CBF and lower CVR during exercise and recovery compared with TENS. Likewise, IES induced a higher reduction in the estimated muscle metaboreflex control in subjects (Placebo 26 ± 5 units, TENS 14 ± 4 vs. IES 9 ± 2 , $p < 0.01$). HRV analysis showed higher improvement in sympatho-vagal balance with IES than TENS in individuals. Acute application of IES seems to have superior efficacy to attenuate blood pressure and vasoconstrictor responses during exercise and metaboreflex activation in healthy subjects compared with TENS.

Clinical Trial Registration Number: NCT01450371.

Introduction

The application of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and interferential electrical stimulation (IES) has been recently studied with special focus on non-analgesic effects that might be related to blood flow effect and vasodilatory mechanisms (Indergand and Morgan 1995; Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012). In this regard, it has been suggested that the application of low (TENS) and middle frequency current (IES) in stellate ganglion may induce local vasodilation (Cramp et al. 2000; ERP Nussbaum; Disenhaus 1990; Indergand and Morgan 1995; Lamb 1994; Mannheimer et al. 1990; Noble et al. 2000; Vieira et al. 2012) increases local blood flow without interactions with improvement of cardiopulmonary adjustments. Nevertheless, these kinds of currents could have a favorable impact on the sympathetic nervous system, by mitigating the effects on the pressor reflex (Hollman 1997). The neuromodulation can vary depending on the duration, intensity, and area of application (Weil et al. 1998). Furthermore, studies have demonstrated that time of electrical stimulation seem to promote different responses, change in local circulation (Hallen et al. ; Indergand and Morgan 1994; Kaada 1982; Sandberg et al. 2007), increase in myocardial oxygen, and reduction of oxygen demand (Mannheimer et al. 1990; Sanderson et al. 1995).

We had showed that TENS stimulation applied previously to exercise in stellate ganglion region attenuates muscle metaboreflex (Vieira et al. 2012). This response is linked to increase in peripheral vasodilatory capacity and reduced blood pressure response at the end of the exercise, attenuating sympathetic-mediated vasoconstriction during exercise. Recently, we tested the effect of IES on muscle metaboreflex activity. The stimulation by IES resulted in findings similars to TENS, leading to significantly

lower levels of vasoconstrictor tone, and reduced muscle metaboreflex activity, suggesting that IES could attenuate the sympathetic nervous system activity (Valdez et al. 2013).

The IES may present some advantages on TENS, as such higher maximum total current and greater penetration in the tissues (Kloth 1991). Also, amplitude this type of current is modulated, which result in no accommodation of the stimulated nerve fibers (Indergand and Morgan 1995; Kloth 1991). However, we believe that the interactions evoked by directly stimulation on ganglion with IES during static exercise can be more significant than TENS in healthy subjects. In this way, the aim of the present study was to compare the effectiveness of stimulation of stellate ganglion region during 30-min by TENS and IES to evaluate the comparative effect on the attenuation of the reflex response of the autonomic nervous system to the triggering of the muscle metaboreflex in healthy individuals.

Methods

Subjects

Eleven healthy subjects (mean \pm SD age = 26 ± 2.8 years; height = 166 ± 4 cm, and body mass = 63 ± 3 kg) volunteered for study participation. The subjects had a maximal oxygen uptake of 38 ± 0.3 ml/kg.min⁻¹ assessed on a previous ramp-incremental cycle ergometer exercise test. All subjects were non-smokers, non-obese and free of any signs or symptoms of disease, as revealed by the medical history, physical examination and electrocardiogram at rest and during exercise. The exclusion criteria were alcohol, drug abuse and any medication with potential effects on the circulation. The subjects were

instructed not to consume foods or beverages containing caffeine or exercise 48 hours before the protocol. All procedures were approved by the Institutional Review Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Subjects were informed about the study protocol and gave their informed written consent before their participation (CEP-HCPA 110374, Porto Alegre, RS).

Design and procedures

The study was a randomized crossover investigation that involved four visits to the laboratory (Fig. 1). In the first visit, subjects completed a health questionnaire and performed a maximal cardiopulmonary exercise test, as previously described (Roseguini et al. 2008). On the second, third and fourth, at least 72 hours after the initial assessment, subjects performed the protocol for the evaluation of muscle metaboreflex activity. The computer-based randomization was done using the Graphpad StatMate program (version 1.01i). Control, TENS or IES were randomized and utilized acutely before the muscle metaboreflex protocol. Within each intervention, a new randomization was performed to order of postexercise circulatory occlusion (PECO+) or non-occlusion (PECO-).

The subjects were acutely treated with conventional TENS using the equipment (TensMed 911 Device, Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, Netherlands, GB 3004) or IES (Endophasys nms.0501[®], KLD Biosistemas, Amparo, SP, Brazil) during 30 min, as described elsewhere (Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012). Transcutaneous stimulation consisted of continuous flow, symmetrical and rectangular biphasic pulses using bipolar electrodes with two channels. The frequency of TENS was 80 Hz and the pulse duration was 150 μ s. The fixed current of IES was adjusted to 4000 Hz, with the current AMF at 100 Hz and an AMF variation of 25 Hz (25% of AMF) and slope of 1/5/1. The sensory

level was intended to elicit strong sensations of paresthesia, but not painful or unpleasant and no contractions of the shoulder or other muscle. Intensity was increased from zero until the perceived sensation, which was the maximal level at which subjects did not report pain, discomfort or involuntary contraction. Adhesive electrodes (MultiStick[®], Axelgaard Manufacturing CO, Ltd, Fallbrook, CA, USA) were placed on each side, about 3 cm to the right and left of midline vertebral process, at C7 (Channel 1) and T4 (Channel 2), as described elsewhere (Vieira et al. 2012). The same instructions and electrode positions were provided to the control, although the equipment did not provide any stimulation current (DeSantana et al. 2008; Valdez et al.).

Muscle Metaboreflex Activity

The muscle metaboreflex was evaluated as described elsewhere (Roseguini et al. 2008; Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012). Briefly, maximal voluntary contraction (MVC) of the dominant arm was initially determined with a handgrip dynamometer (Jamar[®] Hydraulic Hand Dynamometer, Sammons Preston CO, Bolingbrook, Illinois, USA). A static handgrip exercise was performed at 30% of MVC for 3 min, immediately followed by PECO+ or PECO- of the exercising arm to promote selective induction of the metaboreflex. Heart rate (HR) was measured by a heart rate monitor (POLAR model RS800, Kempele, Finland) and mean blood pressure (MBP) was measured in the non-dominant arm using a calibrated oscillometric automatic device (Dinamap 1846SX/P, Critikon, Tampa, Florida, USA). Calf blood flow (CBF) was measured by venous occlusion plethysmography (Hokanson, TL-400, Bellevue, USA). Calf vascular resistance (CVR) was calculated as MBP/CBF (Roseguini et al. 2008). Determination of

muscle metaboreflex was performed by changes in systolic blood pressure were measured and plotted against protocol time for both PECO+ and PECO-. The area under each curve (AUC) was estimated, and the calculating difference in the area between PECO+ and PECO- was regarded as muscle metaboreflex activity. All flow recordings were manually traced by an operator who was blinded to the intervention and time. Reproducibility of CBF measurements in our laboratory has been observed to be good with coefficients of variation of 5.7-5.9% for intra and inter-day measurements (Roseguini et al. 2008; Roseguini et al. 2007; Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012).

Heart Rate Variability

Recordings obtained from the heart rate monitor were analyzed using intervals during the 9-min HRV data acquisition period. HRV in the frequency domain was calculated according to the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) (Electrophysiology 1996) as described elsewhere (Vieira et al. 2012). Analyses were performed with a personal computer using customized software (KUBIOS, Kuopio, Finland) as performed previously for our group. Artifacts were reviewed by visual inspection of the computer display. Only segments with 95% pure sinus beats were included in the final analysis.

Data Analysis

Values are reported as means \pm SE. Two-tailed unpaired *t* tests were used to compare differences in baseline values between the groups. Hemodynamic responses to analyze differences among Control, TENS and IES intervention during exercise and to

PECO+/PECO- were compared by generalized estimating equation (GEE) models for repeated measures. In statistics, a GEE is used to estimate the parameters of a generalized linear model with a possible unknown correlation between outcomes (Hardin, James; Hilbe, Joseph (2003). *Generalized Estimating Equations*. London: Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1-58488-307-4). Statistical significance was accepted when $P < 0.05$. Data were analyzed using SPSS version 19.

Results

During the protocol, 18 subjects were screened for study. Five subjects did not fit inclusion criteria and 02 subjects refused to participate. Eleven subjects were randomized to either Control, TENS or IES. Therefore, 11 subjects completed the study (Figure 1).

Table 1 shows the characteristics of the subjects. No adverse events occurred throughout the protocols. Figure 3 shows the responses of MBP and HR during Control, TENS and IES, at baseline, handgrip exercise, and during the recovery with PECO+ and PECO-. In the Control, TENS and IES conditions, MBP increases during exercise and the recovery period during PECO+ compared with PECO-. However, both current type evoked significant reduction of MBP at peak exercise compared with Control condition (TENS: 103 ± 2 , IES: 88 ± 3 and Control, 113 ± 3 mm Hg; GEE, $P < 0.001$). In addition, the results obtained with IES were significantly lower. The recovery was not affected by TENS or Control during PECO+ and PECO-, but IES was reduced. HR did not present changes intra-group in the baseline and exercise. The IES reduced significantly HR during exercise, at peak exercise and recovery compared with Control and TENS.

Figure 3 represents the data CBF and CVR the Control, TENS and IES. In the Control, CBF reduced significantly during exercise. In contrast, TENS and IES increased CBF in baseline, exercise and recovery compared with Control. The CVR was significantly elevated in the Control group in all situations (baseline, exercise and recovery). However, TENS and IES decreased CVR during baseline, exercise and recovery compared with Control, with higher reduction after application of IES.

As shown in Figure 4, the muscle metaboreflex activity reduced significantly with TENS (14 ± 4 units, $P = 0.041$) and IES (9 ± 2 units, $P = 0.004$) compared to Control (26 ± 5). IES resulted in higher reduction in muscle metaboreflex activity compared with TENS e Control condition ($P = 0.016$).

Table 2 presents the analytical results for HRV parameters during PECO- and PECO+. Both groups TENS and IES presented similar responses to the protocol and different in comparison with Control. LF and HF component was changed in both PECO- and PECO+ with TENS and IES. However, the LF and HF component had higher changes during the period of occlusion with IES. The sympatho-vagal balance modulation with TENS and IES reduced significantly during occlusive period, in comparison with the Control, but IES resulted in higher reduction of LF/HF ratio during PECO- and PECO+.

Discussion

The main findings of the present study are that the application of IES at the stellate ganglion region was more effective than TENS in to improve hemodynamic response and to attenuate muscle metaboreflex activity. However, as described previously our

data confirmed that in both TENS and IES may be linked to vasodilatory gain by reduction of mean blood pressure (Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012).

In agreement with our hypotheses, transcutaneous electrical stimulation by IES was effectiveness in to augment peripheral muscle blood flow, through a greater attenuation in muscle metaboreflex and vasoconstrictor tone during exercise, indicating a more putative vasodilatory effect than TENS. In addition, IES evoked more modulation of HRV in healthy subjects, with increased HF component and decreasing LF and LF/HF ratio during PECO+ or PECO-.

The main finding in our study is the effect of TENS and IES on mean blood pressure. Still, several studies have showed reduction of MBP with application of the similar current (low frequency TENS) (Collins and DiCarlo 2002; Mannheimer et al. 1990; Sanderson et al. 1995; Sherry et al. 2001), but none with ganglion application. To our knowledge, only Indergand et al (Indergand and Morgan 1995) have reported that application of IES on the left stellate ganglion did not change peripheral blood flow and vascular resistance in healthy subjects at rest. In contrast, Olson et al (Olson et al. 1999) reported a significant increase in blood flow by IES, but without differences between placebo or TENS. Although another study found an increased arterial blood flow and skin perfusion during and after IES (Lamb 1994), potential underlying mechanisms are still unclear. A study evaluating the influence of a range of IES settings (10-20 Hz, 10-100 Hz, 80-100 Hz, placebo and control) on cutaneous blood flow (local effect) (Noble et al. 2000) has not indicated evidence of increased blood flow, although there was a short-lived increase in the 10-20 Hz group after 12 minutes.

In our study, we observed that IES evoked higher reduction of MBP at exercise compared with control (gain magnitude expressed by difference between MBP peak

and MBP baseline) (Control: 28 ± 4.4 mm Hg; TENS: 17 ± 5.6 mm Hg and IES: 9.7 ± 3.1 mm Hg; ANOVA $P < 0.001$). The literature indicates that electrical stimulation may result in a central release of endogenous opioids (Pomeranz and Chiu 1976; Zhou et al. 1981). Studies have suggested that endogenous opioids mediate the relationships between blood pressure levels (Guasti et al. 1996). The authors have shown that circulating endogenous opioid levels is directly linked to with the increase of blood pressure.

In addition, other studies have shown that, low frequency TENS produced a reduced skin conductance (considered as a good measure of sympathetic activity) (Campbell and Ditto 2002; Kaada 1982). We have demonstrated that TENS results in improvement of HRV (Vieira et al. 2012), which is compatible with reduction of sympathetic nervous system activity, perhaps by enhancement of CNS opioid release as suggested by Campbell and Ditto (Campbell and Ditto 2002). Yet, the mechanism on sympatho-inhibitory effects also seem to have a beneficial effect on mean blood pressure (Kaada et al. 1991).

Interestingly, TENS and IES were associated with a significant decrease in CVR and increased CBF, resulting in blunted muscle metaboreflex. We believed that these effect on hemodynamic response are directly linked to intensive reduction in levels of MBP at peak exercise. The application at ganglion region of IES during 30 min was more efficient in to reduce MBP and HR than TENS during the exercise peak and PECO+, suggesting improvements in the sympatho-vagal modulation comproved by HRV analysis. Besides, the reduction of HR obtained by application in both current showed a closely correlation with the fall mean blood pressure ($\rho = 0.72$; $P < 0.001$, data not shown). However, we believed that the main mechanism relationship with attenuation

of metaboreflex is the reduction vasoconstrictor tone (reduction of MBP) and consequently improvement of vascular vagal tonus.

In contrast, Nussbaum et al. found no change in peripheral vasodilatation with the use of IES when applied to the cervical sympathetic chain and dorsal-lumbar region, regardless of the application site and intensity of the current. On other hand, Ganne et al. demonstrated substantial vasodilatation in the upper limbs with the administration of IES to the brachial plexus region (1976). Furthermore, application ganglion level has resulted in a significant improvement of the blood flow in subjects with Raynold's Syndrome (Schoeler 1972) and Endarteritis Obliterans(Nikolova-Troeva 1968).

The our results demonstrate for the first time the positive effects of IES *versus* TENS on the increase in CBF, counterbalancing the negative effects of the muscle metaboreflex and activity of the SNS in the peripheral vasculature. There was also a reduction in CVR throughout the exercise period and during the administration of PECO+. This result contrasts that described by Indergand et al., who found no change in vascular resistance in the forearm of healthy individuals with the administration of ganglion Interferential (Indergand and Morgan 1995). However, this analysis was only performed at rest and achieved similar results to those of the present study in the resting period. The results of the present study demonstrate the positive effect of IES during exercise when metaboreflex activity is stimulated as well as on the prolongation of this activity through the administration of PECO+ compared with TENS.

Despite the sample was made up of 11 individuals, this number is higher study Indergrand's (Indergand and Morgan 1995). Studies testing different levels of frequency and application times have found no differences in the results obtained (ERP Nussbaum; Disenhaus 1990; Noble et al. 2000). In our study used 30-minute application

time was used prior to exercise and the AMF frequency was 100 Hz. The present study is the first to assess the effects of IES during exercise as well as on metaboreflex activity. Thus, further studies are needed to assess the effects of this current on the variables analyzed in the present study, testing other levels of intensity and application times.

Limitations

As described previously in our two papers (Valdez et al. 2013; Vieira et al. 2012), we used as control the application of TENS and IES electrodes at the same dorsal region as that used during TENS or IES in the experimental groups; however, the power of the TENS and IES unit were turned off, without promoting some level of neuromodulation. An additional limitation was did not attempt to directly assess endogenous opioid levels. Instead, we assessed HRV as surrogate of autonomic modulation balance. On the other hand, as described in the literature (Campbell and Ditto 2002), the usual method of assessing opioid levels by assay of plasma, may not be relevant for blood pressure.

Conclusion

The results of the present study demonstrate that ganglion neuromuscular electrical stimulation by TENS and IES was capable of attenuating the peripheral responses caused by muscle metaboreflex activity, maintaining peripheral blood flow and peripheral vascular resistance within the range of normality. These findings contribute toward a better understanding of this type of therapy on these variables. The administration of this therapy may have an extremely positive impact on the treatment

of patients with diseases that lead to an intolerance to exercise due exacerbation of muscle metaboreflex activity, mainly in hypertension patients.

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Jorge Pinto Ribeiro (IN MEMORIAN) for their assistance in performing the studies. The authors of this manuscript have certified that they comply with the principles of ethical publishing in the International Journal of Cardiology.

Conflict of interest

None of the authors have any potential conflict of interest related to the contents of this paper.

Grants

This study was supported by a research grant from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Fund, Porto Alegre Brazil and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES: Julio Zago, Paulo J.C. Vieira and Gaspar R. Chiappa PNPB 2818/2011).

References

1. (1976) Interferential therapy. *Hosp Equip Supplies* 22: 22-23.
2. Campbell TS, Ditto B (2002) Exaggeration of blood pressure-related hypoalgesia and reduction of blood pressure with low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation. *Psychophysiology* 39: 473-481.
3. Collins HL, DiCarlo SE (2002) TENS attenuates response to colon distension in paraplegic and quadriplegic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1734-1739.
4. Cramp AF, Gilseman C, Lowe AS, Walsh DM (2000) The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol* 20: 150-157.
5. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA (2008) Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep* 10: 492-499.
6. Electrophysiology TFotESoCtNASoP (1996) Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 93: 1043-1065.
7. ERP Nussbaum; Disenhaus L (1990) The effects of interferential therapy on peripheral blood flow. *Physiotherapy* 76: 803-807.
8. Guasti L, Cattaneo R, Daneri A, Bianchi L, Gaudio G, Regazzi MB, Grandi AM, Bertolini A, Restelli E, Venco A (1996) Endogenous beta-endorphins in hypertension: correlation with 24-hour ambulatory blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 28: 1243-1248.
9. Hallen K, Hrafnkelsdottir T, Jern S, Biber B, Mannheimer C, DuttaRoy S Transcutaneous electrical nerve stimulation induces vasodilation in healthy controls but not in refractory angina patients. *J Pain Symptom Manage* 40: 95-101.
10. Hollman JE, Morgan, B. J. (1997) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the pressor response to static handgrip exercise. *Physical therapy* 77: 28-36.
11. Indergand HJ, Morgan BJ (1994) Effects of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on limb blood flow in healthy humans. *Physical therapy* 74: 361-367.
12. Indergand HJ, Morgan BJ (1995) Effect of interference current on forearm vascular resistance in asymptomatic humans. *Physical therapy* 75: 306-312.

13. Kaada B (1982) Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy). *Eur Heart J* 3: 303-314.
14. Kaada B, Flatheim E, Woie L (1991) Low-frequency transcutaneous nerve stimulation in mild/moderate hypertension. *Clin Physiol* 11: 161-168.
15. Kloth L (1991) Interference current. In: Nelson R, Currier, DP (eds) (ed) *Clinical Electrotherapy*. Appleton & Lange, Connecticut, pp. 221-260.
16. Lamb SM, R. (1994) Does intereferential therapy affect blood flow? . *Clin Rehab* 8: 213-218.
17. Mannheimer C, Emanuelsson H, Waagstein F (1990) The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the influence of naloxone. *Pain* 41: 27-34.
18. Nikolova-Troeva L (1968) [Modern methods of electrotherapy in the treatment of endarteriitis obliterans]. *Ther Ggw* 107: 190 passim.
19. Noble JG, Henderson G, Cramp AF, Walsh DM, Lowe AS (2000) The effect of interferential therapy upon cutaneous blood flow in humans. *Clin Physiol* 20: 2-7.
20. Olson S, Perez J, Stacks L (1999) The effects of TENS and interferential current on cutaneous blood flow in healthy subjects. *Physiotherapy Canada* 51: 27-31.
21. Pomeranz B, Chiu D (1976) Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci* 19: 1757-1762.
22. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, Ribeiro JP (2008) Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 40: 9-14
23. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP (2007) Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 27: 335-339
24. Sandberg ML, Sandberg MK, Dahl J (2007) Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation. *Physical therapy* 87: 1047-1055
25. Sanderson JE, Tomlinson B, Lau MS, So KW, Cheung AH, Critchley JA, Woo KS (1995) The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes. *Clin Auton Res* 5: 81-84
26. Schoeler H (1972) Physical Block of Sympathetic Chain. *Technik im der Medizin* 1: 16-18

27. Sherry JE, Oehrlein KM, Hegge KS, Morgan BJ (2001) Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance. *Phys Ther* 81: 1183-1191
28. Valdez FS, Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr. (2013) Interferential electrical stimulation improves peripheral vasodilatation in healthy individuals. *Braz J Phys Ther* 17: 281-288
29. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR (2012) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *European journal of applied physiology* 112: 1327-1334
30. Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Van Kerrebroeck PE (1998) Clinical results of sacral neuromodulation for chronic voiding dysfunction using unilateral sacral foramen electrodes. *World J Urol* 16: 313-321
31. Zhou ZF, Du MY, Wu WY, Jiang Y, Han JS (1981) Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphine-analgesia in the rabbit. *Scientia Sinica* 24: 1166-1178

Figure Legends

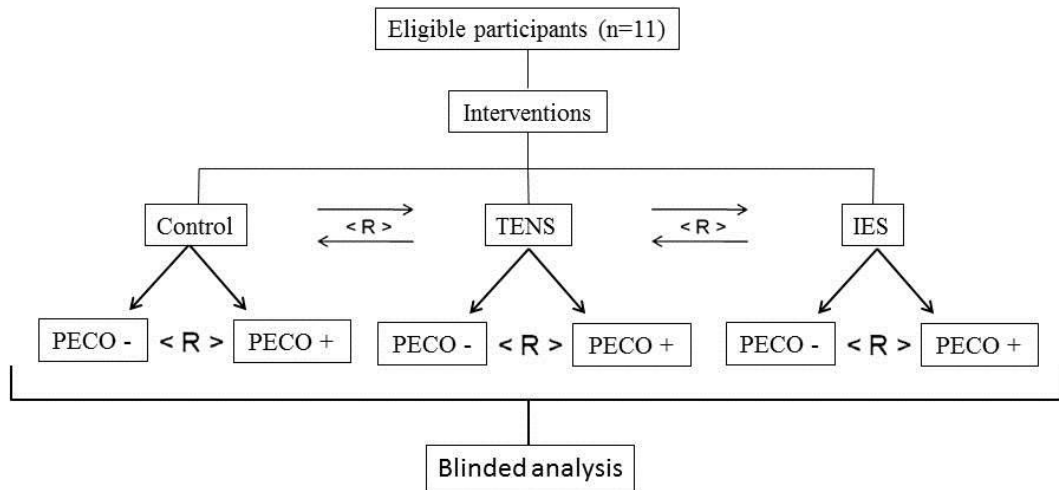


Fig. 1. Diagram describing the study design. < R > randomization, TENS transcutaneous electrical stimulation, IES interferential electrical stimulation, PECO+ with post-exercise circulatory occlusion, PECO- without post-exercise circulatory occlusion

Table 1. Anthropometric characteristics, metabolic and resting hemodynamics

Subjects	
(n = 11/ 5 women and 6 men)	
<hr/>	
Age (yr)	26 ± 2.8
Height (cm)	166 ± 4
Weight (kg)	63 ± 3
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2
CPET	
$\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (mL.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	38 ± 0.3
$\dot{V}CO_{2\text{peak}}$ (L.min ⁻¹)	4.4 ± 0.6
$\dot{V}_{E\text{peak}}$ (L.min ⁻¹)	145 ± 25
R _{peak}	1.3 ± 0.04
Handgrip Force (N)	42 ± 3
Resting hemodynamics	
SBP (mmHg)	115 ± 8
DBP (mmHg)	71 ± 8
MBP (mmHg)	86 ± 3
CBF (ml.min ⁻¹ .100g ⁻¹)	2.6 ± 0.6
CVR (units)	34 ± 7

Data expressed in mean ± SE. BMI = body mass index; CPET = Cardiopulmonary Exercise Test; $\dot{V}O_2$ = Oxygen Uptake; RER = Respiratory Exchange Ratio; SBP = Systolic Blood Pressure; DBP = Diastolic Blood Pressure; MBP = Mean Blood Pressure; CBF = Calf Blood Flow; CVR = Calf Vascular Resistance.

Tabla 2 Indices of the frequency domain of heart rate variability on Control and TENS or IES during PECO+ and PECO-

Groups	Control		TENS		IES	
	PECO -	PECO +	PECO -	PECO +	PECO -	PECO+
LF, ms ² Hz ⁻¹	1075 ± 48	4460 ± 1275	771 ± 152 ^b	2936 ± 549 ^a	689 ± 175 ^{d, f, h}	1376 ± 632 ^{c, e, g}
LF, nu	72 ± 4	65 ± 5	48 ± 3.6 ^b	36 ± 4 ^a	41 ± 6.5 ^{d, h}	28 ± 4 ^{c, e, g}
HF, ms ² Hz ⁻¹	763 ± 196	2464 ± 422	854 ± 206 ^b	3177 ± 465 ^a	1018 ± 237 ^{d, f}	4501 ± 274 ^{c, e, g}
HF, nu	51 ± 5	36 ± 3.8	53 ± 5	40 ± 3	59 ± 6.5	84 ± 5 ^{c, e, g}
LF/HF	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3 ^b	0.9 ± 0.1 ^a	0.7 ± 0.4 ^{d, f}	0.3 ± 0.2 ^{c, e, g}

Values are mean ± SE. PECO–, post exercise circulatory occlusion negative; PECO+, post exercise circulatory occlusion positive; LF, low frequency component; HF, high frequency component; LF/HF, low to high frequency ratio, nu normality units; statistical difference ($p < 0.05$); ^a Comparisons between PECO+ (Control vs. TENS); ^b PECO- (Control vs. TENS); ^c PECO + (Control vs. IES); ^d PECO- (Control vs. IES); ^e PECO+ (TENS vs. IES); ^f PECO- (TENS vs. IES); ^g PECO+ (Control vs. TENS vs. IES); ^h PECO- (Control vs. TENS vs. IES)

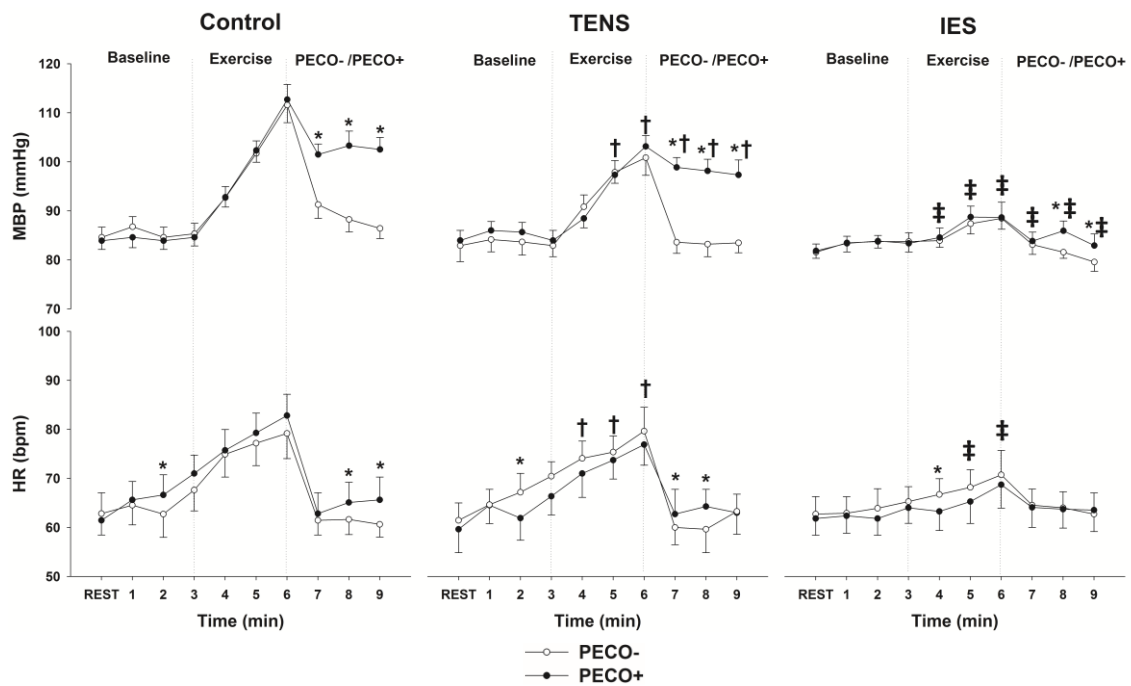


Fig. 2: Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) in absolute values during the static hangrip exercise, and after exercise with (PECO+) and without (PECO-) circulatory occlusion in healthy subjects. Statistical significance was accepted when $P < 0.05$. * Generalized estimating equation (GEE) for repeated measures ($P < 0.05$): comparisons within intervention, PECO- vs. PECO+; † GEE for repeated measures ($P < 0.05$): comparisons between interventions, Control vs. TENS vs. IES.

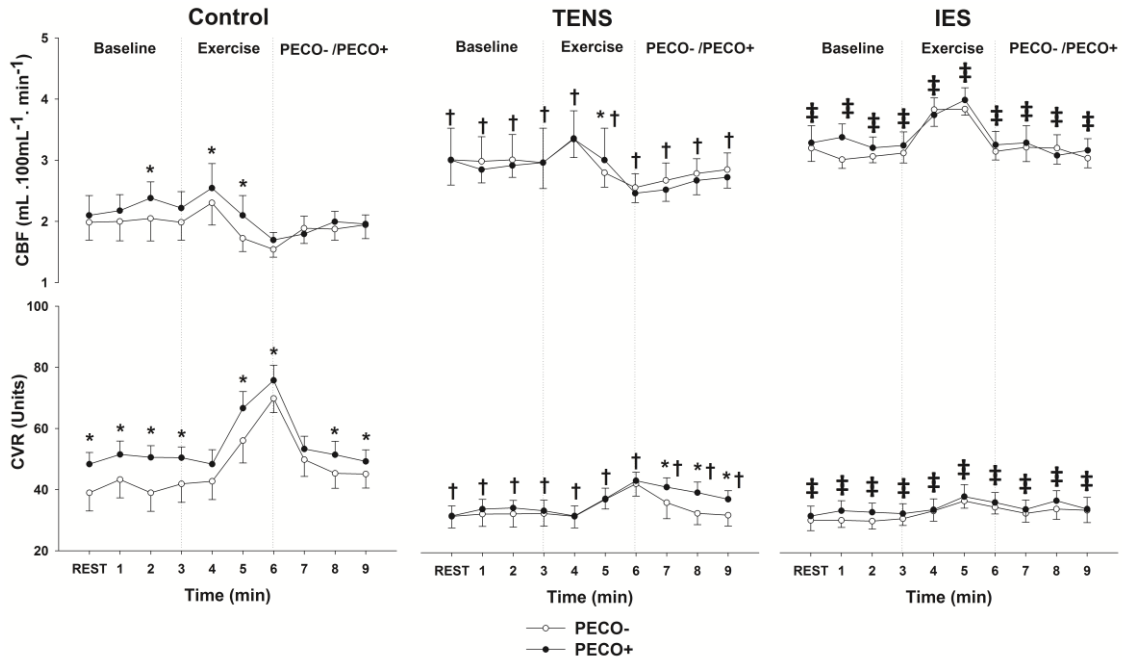


Fig. 3: Calf blood flow (CBF), and calf vascular resistance (CVR), in absolute values during the static handgrip exercise, and after exercise with (PECO+) and without (PECO-) circulatory occlusion in healthy subjects. Statistical significance was accepted when $P < 0.05$. * Generalized estimating equation (GEE) for repeated measures ($P < 0.05$): comparisons within intervention, PECO- vs. PECO+; † GEE for repeated measures ($P < 0.05$): comparisons between interventions, Control vs. TENS vs. IES.

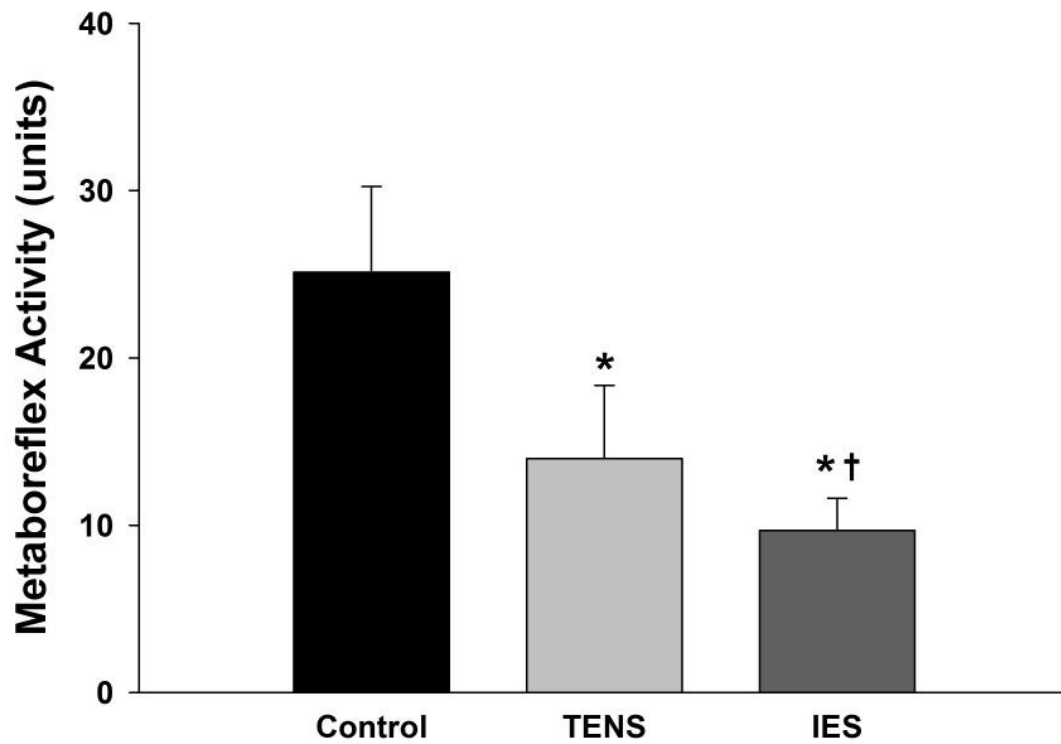


Fig. 4 Estimated muscle metaboreflex control of calf vascular resistance, obtained by the subtraction of the area under the curve during circulatory occlusion from the control period, during Control, TENS or IES. Generalized estimating equation (GEE) for repeated measures: $P < 0.05$ for group, intervention and interaction effects. Multiple comparisons: * significantly different TENS vs. Control; † significantly different IES vs. Control; ‡ significantly different IES vs. TENS - ($P < 0.01$).

ANEXOS

Formação Complementar Durante o Mestrado

Artigos Submetidos:

- 1) EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA SOBRE A RESPOSTA VASODILATADORA E FUNÇÃO ENDOTELIAL DURANTE EXERCÍCIO INCREMENTAL ISOMÉTRICO DE PREENSÃO PALMAR EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS.

Publicação em anais de eventos:

1) VIEIRA, P. J. C. ; **GUGLIELMIN, J. Z.** ; MORAIS, D. U. ; CHIAPPA, G. R. S. Exacerbação do Metaboreflexo Muscular Inspiratório em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Insuficiência Cardíaca Crônica. In: 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012, Porto Alegre. Anais 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012.

2) VIEIRA, P. J. C. ; **GUGLIELMIN, J. Z.** ; MORAIS, D. U. ; CHIAPPA, G. R. S. Efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea Sobre a Rigidez Arterial Após Exercício em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica. In: 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012, Porto Alegre. Anais 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012.

3) VIEIRA, P. J. C. ; MORAIS, D. U. ; **GUGLIELMIN, J. Z.** ; WACLAWOVSKY, G. ; CHIAPPA, G. R. S. . Efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea no

Metaboreflexo Muscular em Indivíduos Jovens Saudáveis e Idosos. In: 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012, Porto Alegre. Anais 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012.

4) VIEIRA, P. J. C. ; GUGLIELMIN, J. Z. ; CHIAPPA, G. R. S. Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea Ganglionar Reduz Vasoconstrição Simpática em Pacientes Após Cirurgia de Revascularização do Miocárdio. In: 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012, Porto Alegre. Anais 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012.

5) CHIAPPA, G. R. S. ; MORAIS, D. U. ; Stein, R ; Dutra, M ; GUGLIELMIN, J. Z. ; Ribeiro, J. P. Respostas hemodinâmicas ao exercício resistido com restrição do fluxo sanguíneo em indivíduos jovens e idosos. In: 31^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2011, Porto Alegre. Revista da 31^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre: HCPA, 2011.

Participação em Eventos

- 1) I International Symposium on Cardiovascular Epidemiology. 2013.
- 2) 32^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- 3) 31^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Cursos Realizados

- 1) Boas Práticas Clínicas. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2013.
- 2) Basic Support Life. American Heart Association, 2012.
- 3) XV Curso de Introdução à Bioética. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2010.