



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM 2017

BEATRIZ ROBERT MOREIRA

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA EM PONTOS DE
ACUPUNTURA SOBRE O BALANÇO AUTONÔMICO DE PACIENTES
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS

RIO DE JANEIRO

2017

BEATRIZ ROBERT MOREIRA

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA EM PONTOS DE
ACUPUNTURA SOBRE O BALANÇO AUTONÔMICO DE PACIENTES
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
2017, do Instituto Nacional de
Cardiologia, como pré-requisito à
obtenção do título de Mestre em
Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Tereza Cristina Felipe Guimarães

Coorientador: Luiz Fernando Rodrigues Junior

RIO DE JANEIRO

2017

M839e Moreira, Beatriz Robert.

Efeitos da eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura sobre o balanço autonômico de pacientes transplantados cardíacos / Beatriz Robert Moreira – Rio de Janeiro, 2017.

75 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Estimulação elétrica nervosa transcutânea. 2. Pontos de acupuntura. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Transplante cardíaco.

CDU- 615.814:616.1

BEATRIZ ROBERT MOREIRA

**EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA EM PONTOS DE
ACUPUNTURA SOBRE O BALANÇO AUTONÔMICO DE PACIENTES
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em 2017.

Aprovada em:

Membros da Banca:

- Dra. Helena Cramer Veiga Rey – Instituto Nacional de Cardiologia
- Dra. Tatiana Tavares da Silva – Instituto Nacional de Cardiologia
- Dr. Michel Silva Reis – UFRJ
- Dr. Daniel Arthur Barata Kasal – Instituto Nacional de Cardiologia
- Dr. Maurício Sant’Anna Jr – IFRJ

DEDICATÓRIA

À minha família, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir a grande sonhada conquista,

Às instituições envolvidas pelo apoio,

Aos pacientes pela disponibilidade,

Aos meus mestres de toda a vida, pela paciência, exemplo e dedicação, em especial aos meus orientadores Luiz Fernando Rodrigues Junior e Tereza Cristina Felipe Guimarães,

Aos funcionários do departamento de Ensino e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia sempre solícitos e resolutivos junto às minhas necessidades, em especial os funcionários Alaíde, Amanda, Anne, Carla, Creuza, Fabiana, Rafaela, Marcos, Sr. Messias.

Aos meus colegas de trabalho pela parceria e compreensão, em especial Ana Carolina Cossio, Ana Cláudia Ressurreição, Bruna Mable, Carolina Luna, Caroline Rangel Baena, Carla Soares, Cláudia Oliveira, Fernando Oliveira, Fernando Capistrano, Filipe Azaline, Illene Teixeira, Maíra Bezerra, Marcelo Rocha, Paula Brandão, Patrícia Mataruna, Rayanna Rambalducci, Renata Oliveira, Thais Rios, Vitor Borba, Vagner Barcellos, Valéria Macieira; em especial aos meus chefes Juliana Rega, José Carlos Rodrigues e Sérgio Felipe de Carvalho.

Aos meus pais Fátima e Joel por todo investimento ao longo da minha vida, ao meu marido Luiz Cláudio por todo apoio e amparo e aos demais familiares e amigos por estarem sempre me incentivando e acreditando em mim.

RESUMO

Introdução: Os pacientes submetidos à cirurgia de transplante cardíaco apresentam aumento da frequência cardíaca de repouso. Tal fato está relacionado à redução controle autonômico direto sobre o órgão que ao ser implantado é denervado, com redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A eletroestimulação nos pontos de acupuntura Jianshi (PC5) e Neiguan (PC6) já foi descrita como possível terapia complementar capaz de incrementar a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis e com doenças cardiovasculares. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é analisar o efeito agudo da eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura (TEAS) nos pontos PC5 e PC6 sobre o balanço autonômico em transplantados cardíacos e analisar os riscos que o procedimento oferece. **Métodos:** Este estudo piloto, é um ensaio clínico não controlado. Foram recrutados pacientes transplantados cardíacos maiores de 18 anos em acompanhamento ambulatorial em um hospital cardiológico. O experimento iniciou com a monitorização através do cardiofrequencímetro que registrou os intervalos RR. O paciente permaneceu deitado por 20 min para acomodação, 40 min para aplicação da TEAS com eletrodos em PC5 e PC6 (região no antebraço) e 20 min para recuperação. Foram considerados para estudo os índices nos domínios do tempo e da frequência. Coletou-se saliva ao final das 3 fases do protocolo para análise do estresse oxidativo. **Resultados:** O SDNN aumentou ($P < 0,05$) durante a TEAS e na recuperação. Os índices de muito baixa frequência (do inglês, *very low frequency* – VLF), baixa frequência (*low frequency* – LF) e alta frequência (*high frequency* – HF) não foram alterados pela TEAS. Porém, o índice simpátovagal aumentou durante a TEAS em relação ao período de acomodação ($P < 0,001$). Tanto a variação da pressão diastólica quanto da pressão arterial média foram maiores ($P < 0,01$) no período de recuperação quando comparado com a acomodação. Observou-se, também, uma correlação moderada ($r = 0,52$; $P < 0,05$) entre o índice simpátovagal e o efeito da TEAS sobre a frequência cardíaca. Também foi observada uma correlação entre o tempo após a cirurgia e o efeito da TEAS sobre a variação da pressão arterial sistólica ($r = 0,51$; $P = 0,016$) e do duplo produto ($r = 0,47$; $P < 0,05$). Não foi identificado nenhum efeito adverso durante o protocolo experimental e nem nas 48h que sucederam o protocolo. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a TEAS modular o balanço autonômico de pacientes

transplantados cardíacos submetidos à TEAS e mostrou ser uma prática segura para estes pacientes.

Palavras-chave: Estimulação elétrica nervosa transcutânea; Pontos de acupuntura; Sistema nervoso autônomo; Transplante de coração.

ABSTRACT

Introduction: Patients submitted to cardiac transplant surgery present an increase in resting heart rate. This fact is related to the reduction of direct autonomic control over the organ that, when implanted, is denervated, with reduced heart rate variability (HRV). Electrical stimulation in PC5 and PC6 acupuncture points has been described as possible complementary therapy capable of increasing heart rate variability in healthy individuals with cardiovascular diseases. **Objective:** The aim of this study was to analyze the acute effect of transcutaneous electrostimulation in acupuncture points (TEAS) at points PC5 and PC6 on the autonomic balance in cardiac transplant recipients and to analyze the risks that the procedure offers. **Methods:** This pilot study is an uncontrolled clinical trial. Cardiac transplant patients older than 18 years were recruited on outpatient follow-up at a cardiology hospital. The experiment started with the monitoring through the cardiofrequency meter that recorded the RR intervals. The patient remained lying down for 20 min for accommodation, 40 min for TEAS application with Jianshi (PC5) and Neiguan (PC6) electrodes (forearm region) and 20 min for recovery. The indices in the time and frequency domains were considered for study. Saliva was collected at the end of the 3 phases of the protocol for oxidative stress analysis. **Results:** SDNN increased ($P < 0.05$) during TEAS and recovery. The very low frequency (VLF), low frequency (LF) and high frequency (HF) indexes were not altered by TEAS. However, the simpatovagal index increased during TEAS in relation to the accommodation period ($P < 0.001$). Both the diastolic pressure variation and the mean arterial pressure were higher ($P < 0.01$) in the recovery period when compared to the accommodation. There was also a moderate correlation ($r = 0.52$, $P < 0.05$) between the sympathovagal index and the effect of TEAS on heart rate. There was also a correlation between the time after surgery and the effect of TEAS on the variation of SBP ($r = 0.51$, $P = 0.016$) and double product ($r = 0.47$, $P < 0.05$). No adverse effects were identified during the experimental protocol or in the 48 hours following the protocol. **Conclusion:** The results suggest that TEAS modulates the autonomic balance of cardiac transplant patients submitted to TEAS and has been shown to be a safe practice for these patients

Keywords: Transcutaneous electrical nerve stimulation; Acupuncture points; Autonomic nervous system; Heart transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação da propagação elétrica no coração e das ondas registradas no eletrocardiograma	25
Figura 2. Anatomia e distribuição do sistema nervoso cardíaco	26
Figura 3. Imagem representativa da análise da variação de intervalos RR ao longo do tempo	30
Figura 4. Localização dos pontos anatômicos de PC5 e PC6.....	38
Figura 5. Organograma representando o desenho do método do estudo	39
Figura 6. Organograma representando a triagem da seleção dos pacientes que participaram no estudo.....	41
Figura 7. Balanço autonômico e eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura	46
Figura 8. Correlações das principais características hemodinâmicas e elementos da variabilidade da frequência cardíaca.....	48
Figura 10. Comportamento das espécies reativas de oxigênio (EROs) durante as fases do experimento.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população	42
Tabela 2. Medicções em uso.....	43
Tabela 3. Comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o protocolo	44
Tabela 4. Variabilidade da frequência cardíaca	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da insuficiência cardíaca baseada nos sintomas conforme a New York Heart Association.....	22
Quadro 2. Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com a progressão da doença	22
Quadro 3. Indicações e contra-indicações do transplante cardíaco	24

LISTA DE ABREVIações

AR	modelo autorregressivo
DAC	doença arterial coronariana
DCVs	doenças cardiovasculares
DP	duplo produto
DPE	densidade de potência espectral
EA	Eletroacupuntura
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FFT	transformada rápida de Fourier
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HF	componente de alta frequência
IC	insuficiência cardíaca
IMC	índice de massa corpórea
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
LF	componente de baixa frequência
LF/HF	índice simpátovagal
LU2	Yunmen
LU7	Lieque
MNN	média dos intervalos RR
Ms	milissegundos
NAV	nodo atrioventricular
NN50	número de intervalos RR consecutivos que diferem mais do que 50 ms
NSA	nodo sinoatrial
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PC-5	Jianshi
PC-6	Neiguan
pNN50	porcentagem do número de intervalos RR consecutivos que diferem mais do que 50 ms

REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RMSSD	raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
RRtri	índice triangular
SDANN	desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos
SDNN	desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	sistema nervoso autônomo
TC	transplante cardíaco
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEAS	estimulação elétrica transcutânea em ponto de acupuntura
TINN	interpolação triangular de histograma de intervalos NN
ULF	componente de ultrabaixa frequência
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VLF	componente de muita baixa
Δ DP	variação do DP imposta pela eletroestimulação
Δ FC	variação da FC imposta pela TEAS
Δ PAD	variação da PAD imposta pela eletroestimulação
Δ PAM	variação da PAM imposta pela TEAS
Δ PAS	variação de PAS imposta pela TEAS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA	18
3. HIPÓTESE	19
4. REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1. Insuficiência cardíaca.....	20
4.2. Transplante cardíaco	23
4.3. Sistema nervoso autônomo.....	25
4.3.1. Variabilidade da frequência cardíaca	27
4.3.2. Métodos não lineares da VFC	28
4.3.3. Métodos lineares da VFC	28
4.3.3. Fatores capazes de modificar a VFC	31
4.4. Acupuntura, eletroacupuntura e eletroestimulação transcutânea em ponto de acupuntura.....	31
4.4.1. Acupuntura.....	31
4.4.2. Eletroacupuntura	32
4.4.3. Eletroestimulação transcutânea em ponto de acupuntura	33
4.5. Pontos de acupuntura Jianshi (PC5) e Neiguan (PC6).....	33
5.1. Objetivo principal	35
5.2. Objetivos secundários:	35
6. MÉTODO	36
6.1. Tipo.....	36
6.2. Aspectos bioéticos	36
6.3. População / critérios de inclusão.....	36
6.4. Critérios de exclusão.....	36
6.6. Avaliação pré-intervenção.....	37
6.7. Eletroestimulação nervosa em pontos de acupuntura	37
6.8. Variabilidade da frequência cardíaca	38
6.9. Detecção de espécies reativas de oxigênio (EROs).....	39
6.10. Avaliação de risco	39
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
8. RESULTADOS	41
9. DISCUSSÃO	50
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	54
11. CONCLUSÃO	55

12. ANEXOS	56
REFERÊNCIAS	57

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são um grupo de distúrbios que incluem as patologias do coração, do cérebro e dos vasos sanguíneos em geral. Com mais de 17 milhões mortes por ano, as DCVs são o a maior causa de mortalidade no mundo (1).

Estima-se que 92,1 milhões de adultos dos EUA tenham pelo menos 1 tipo de doença CVD. De 2004 a 2014, as taxas de mortalidade atribuídas à DCV diminuíram 25,3%. Globalmente, 80% das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda e ocorrem quase igualmente em homens e mulheres (2).

São, também, a principal causa de morte entre homens e mulheres no Brasil, onde podem ser responsabilizadas por 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (3, 4). Gera alto custo à gestão pública com internações e medicamentos, provocando o maior gasto dentre as causas de internação do país (5). Indivíduos com DCVs são mais propensos a internações, possuem maior risco de comprometimento funcional e maior ocorrência de comorbidades (4).

A DCV que mais causa mortes no mundo é a doença arterial coronariana (DAC). Em 2011, foram registrados 103.486 de óbitos no Brasil, sendo 11.704 casos na cidade do Rio de Janeiro (6). O avanço tecnológico, novos fármacos e técnicas cirúrgicas mais complexas e abrangentes prolongam cada vez mais a vida desta população, podendo levar ao desenvolvimento do quadro de insuficiência cardíaca (IC) (7, 8).

A IC é o estágio final comum de todas as doenças cardíacas, sendo caracterizada pela incapacidade do coração em fornecer um adequado suprimento sanguíneo a todos os tecidos, levando assim, a uma redução da capacidade funcional e da qualidade de vida dos seus portadores bem como, a aumento da morbimortalidade de acordo com a progressão da doença (7, 9, 10). No Brasil, com a elevação da expectativa de vida da população, observa-se a ascensão do número de pessoas idosas, com grande potencial para desenvolver IC (11).

A IC refratária às terapêuticas medicamentosas e cirúrgicas culmina com a necessidade de cirurgia de transplante cardíaco (TC), sendo atualmente a abordagem cirúrgica definitiva a técnica padrão ouro para seu tratamento. Diversos avanços nesta área foram observados na última década com a incorporação de novas técnicas cirúrgicas, novos imunossuppressores, novos métodos diagnósticos e abordagens nos

pós-operatórios precoce e tardio. Tais estratégias conduziram a uma melhoria global de sobrevida do enxerto em torno de 10 anos (9, 12).

Em transplantados cardíacos, há denervação no processo cirúrgico. Inicialmente, o controle do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre a função cardíaca é prejudicado. Nos meses iniciais após o transplante, a influência do SNA sobre o coração transplantado é promovida, de forma primária, por via humoral. Por ausência direta da ação parassimpática, a frequência cardíaca (FC) de repouso nos indivíduos transplantados tende a ser mais elevada do que nos indivíduos saudáveis de mesmo sexo e idade (9, 13). Entretanto, próximo a 12 meses após o transplante, parece iniciar-se a reinervação, com a regulação da FC (14).

Dentre os inúmeros fármacos que o transplantado faz uso, um grupo deles tem a finalidade de controlar a FC mais elevada, como bloqueador do marca-passo cardíaco e ivabradina (9). Contudo, novos recursos terapêuticos que possam estimular a aceleração do controle autonômico cardíaco e reduzir a FC de repouso, nesta população, poderiam trazer importantes benefícios como melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida.

Neste contexto, a acupuntura, um método milenar da medicina tradicional chinesa que se baseia no uso de agulhas para estimulação de pontos superficiais do corpo capazes de regular e ativar funções orgânicas remotas (15, 16), poderia ser um recurso complementar clinicamente útil.

De fato, técnicas baseadas em acupuntura vêm sendo utilizadas no tratamento de diversas situações clínicas como em náusea e vômitos no pós-operatório (17-19), em analgesia no intra e pós-operatório (20, 21), em sedação em terapia intensiva (22) e no manejo da ansiedade pré-operatória (23).

Do ponto de vista cardiovascular, em modelos de estudo utilizando animais, a eletroacupuntura (EA) nos pontos Neiguan (PC-6) e Jianshi (PC-5) foi capaz de aumentar a contratilidade do ventrículo esquerdo, gerando um incremento e manutenção da pressão arterial média e do débito cardíaco, bem como de respostas pressóricas vasculares através da ativação sistema simpático (24).

Já em humanos, já foi demonstrado que esta técnica tem efeito na hemodinâmica, sendo capaz de reduzir a pressão arterial (PA) de pacientes hipertensos (25).

A eletroestimulação elétrica transcutânea e pontos de acupuntura (TEAS, do inglês *transcutaneous electrical acupoint stimulation*) em PC6 é capaz modular a VFC de mulheres obesas na menopausa (103).

2. JUSTIFICATIVA

Os pacientes transplantados cardíacos possuem alteração da influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração. Com isso, possuem a frequência cardíaca em repouso mais elevada, podendo apresentar alteração consumo metabólico quando comparado à população em geral.

Este um estudo piloto que possui a perspectiva de conhecer o efeito da TEAS em transplantados cardíacos visando alcançar uma abordagem terapêutica não medicamentosa e poder reduzir os medicamentos que modulam a frequência cardíaca com o avançar da pesquisa.

Ainda assim, torna-se relevante este estudo para identificar possíveis efeitos adversos como náuseas, vertigem, alterações hemodinâmicas para a projeção de futuros estudos com esta metodologia de forma segura.

3. HIPÓTESE

A hipótese do estudo é de que a eletroestimulação nervosa transcutânea utilizada em pontos de acupuntura possa estimular uma redução da frequência cardíaca e modulação do balanço autonômico em indivíduos que sofreram cirurgia de transplante cardíaco.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

Ao realizar busca na base de dados Pubmed com os seguintes descritores: *transcutaneous nerve stimulation, transcutaneous electrical acupoint stimulation, acupuncture points, heart transplantation e heart rate variability*, assim como suas variações de termos, não foi encontrado nenhum estudo nesta área. O mesmo ocorreu nas bases Bireme e Cochrane. Não há na literatura estudos correlacionando a eletroestimulação em pontos de acupuntura e o controle do balanço autonômico em indivíduos que foram submetidos a TC.

4.1. Insuficiência cardíaca

O sistema cardiovascular é responsável por conduzir oxigênio, hormônios e nutrientes, além de remover os metabólitos produzidos promovendo a homeostasia do organismo. Quando em perfeita harmonia, há a condução de fluxo sanguíneo adequado para nutrir o próprio sistema cardiovascular (26).

A desordem desse sistema promove o quadro da IC caracterizada por uma síndrome clínica complexa que interfere nos demais órgãos e sistemas. Ela ocorre quando há disfunção cardíaca, fornecendo inapropriada perfusão tecidual, interferindo assim, em suas funções (10).

A Sociedade Europeia de Cardiologia define a IC como uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos como falta de ar, inchaço no tornozelo e fadiga. Estes sintomas podem estar acompanhados de sinais como pressão venosa jugular elevada, crepitação pulmonar e edema periférico causados por anormalidade cardíaca estrutural e / ou funcional que resulta de um débito cardíaco reduzido e / ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o estresse (27).

Em 2007, foram registradas 1.156.136 internações por DCVs no SUS (10). Apesar de ser relatada uma progressiva queda na mortalidade relacionada às DCVs nos últimos anos, essa taxa ainda é considerada elevada, sendo primordial o controle dos fatores de risco e do maior acesso da população aos serviços de saúde (3).

A prevalência da IC aumentou de 5,7 milhões para 6,5 milhões em americanos com mais de 20 anos de idade entre os anos de 2011 a 2014. Destes, 53% apresentaram insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e 47% apresentaram fração de ejeção preservada (ICFEP) (2).

A alta prevalência da IC leva a grande impacto na morbimortalidade em todo o mundo, sendo considerada hoje um grave problema de saúde pública de proporções epidêmicas. No Brasil, 8.597.955 mortes foram registradas de 2004 a 2011. Os códigos da CID-10 para causas básicas de morte obtidos das declarações de óbito foram os seguintes: IC: 2,6%; Doença isquêmica do coração (DIC) aguda: 7,3%; e DIC crônica, 1,4%; 8,3% das declarações de óbito apresentavam CMD como causa básica de morte (28).

A IC possui várias etiologias, mas as mais comuns são DAC e hipertensão arterial sistêmica (HAS), porém cerca de 1/3 dos casos possuem a etiologia desconhecida (29). A IC apresenta 19,4% das internações por DCV's em 2015 no SUS (30). Causas de IC englobam a:

- a) Miocardiopatia alcoólica: o uso abusivo de álcool e drogas recreativas podem causar efeito tóxico e alterar a estrutura física do coração promovendo hipertrofia e disfunção cardíaca (31).
- b) Miocardiopatia reumática: é uma complicação da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo-A; esta condição clínica está associada à pobreza e más condições de vida. Anticorpos reativos ao tecido cardíaco fixam-se à parede do endotélio valvar atraindo determinadas quimiocinas que promovem inflamação local, destruição tecidual e necrose (32).
- c) Miocardiopatia isquêmica: estreitamento coronariano compromete o fluxo sanguíneo ao tecido cardíaco que pode levar à morte tecidual. A extensão da redução desse fluxo está diretamente relacionado com a gravidade da lesão e disfunção cardíaca (33).
- d) Miocardiopatia periparto: é uma cardiomiopatia idiopática que causa IC em mulheres jovens previamente saudáveis, havendo uma estreita relação temporal com a gravidez, seu mecanismo fisiopatológico ainda não está bem definido (34).
- e) Miocardite: é um processo inflamatório do miocárdio, pode apresentar-se de forma aguda ou crônica comprometendo uma parte focal ou difusa do miocárdio. Seu diagnóstico é promovido por avaliação clínica e é confirmado por biópsia endomiocárdica (35).
- f) Doença de Chagas: é uma doença causada pelo parasita protozoário *Trypanossoma cruzi* que infecta uma ampla gama de triatomídeos e

mamíferos. Acomete mais comumente a América Latina sendo menos comum fora das zonas rurais, já que os vetores são encontrados em habitação rústica. Há a destruição de fibras miocárdicas pelo processo inflamatório que acomete o coração e gera remodelamento fibrosante na fibra cardíaca (36).

O quadro 1 apresenta como a New York Heart Association (NYHA) classifica a IC de acordo com a manifestação de seus sintomas, estratificando o grau de limitação imposto pela doença para atividades do cotidiano.

Quadro 1. Classificação da insuficiência cardíaca baseada nos sintomas conforme a New York Heart Association

Classe I	Ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas.
Classe II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas.
Classe III	Sintomas desencadeados em atividades que necessitem pequenos esforços.
Classe IV	Sintomas em repouso.

A III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca classifica a doença de acordo com a progressão da doença como apresenta o quadro 2.

Quadro 2. Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com a progressão da doença

Estágio A	Pacientes com risco de desenvolver IC, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas de IC.
Estágio B	Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas de IC.
Estágio C	Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca.
Estágio D	Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos, podendo eleger como proposta terapêutica o transplante cardíaco.

Diversas estratégias terapêuticas são propostas para cada estágio da IC, como controle rigoroso da ingestão de sódio, vacinação contra a influenza, controle da FC com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de renina-angiotensina II, diurético visando diminuir o peso corporal de

líquidos, melhorando sintomas como a falta de ar. A não resposta à essas práticas, a despeito da condução correta ao tratamento, levando piora da qualidade de vida e classe funcional deve-se considerar a possibilidade de avaliar cirurgia de transplante cardíaco (10).

4.2. Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é considerado a melhor opção para o tratamento da IC estágio D. No entanto, o limitado número de doadores, risco de rejeição, infecção e o desenvolvimento de vasculopatia do aloenxerto coronariano limita a sua utilização para todos os pacientes com IC avançada. Faz-se necessário realizar uma rigorosa seleção de candidatos apropriados considerando melhor prognóstico a curto e longo prazo (37).

A estratificação de risco cirúrgico é uma etapa importante para a avaliação do transplante, deve-se considerar então o prognóstico atual do paciente, a presença de comorbidades que possam impedir a qualidade de vida ou a sobrevivência à imunossupressão ao longo da vida, além de apoio familiar e adequada condição domiciliar (9, 38).

O primeiro TC foi realizado na África do Sul em 1967 por Christian Barnard. No Brasil foi executado após 6 meses por Euryclides Zerbini. Esta prática apresentou elevado índice de mortalidade inicialmente, porém houve um melhor resultado após a implementação da ciclosporina evitando a rejeição do enxerto (39).

Até a década de 1990, houve elevado crescimento do número de cirurgias de TC e, desde então, o número de procedimentos realizados mantém-se em torno de 4000 a 5000 por ano, sendo a técnica bicaval a mais utilizada. O país onde são realizados o maior número de TC, anualmente, são os Estados Unidos, com 2804 no ano de 2015. Em comparação, no Brasil, no ano de 2014 foram realizados 311 TC, representando um recorde histórico (2, 40).

A II Diretriz Brasileira de Transplante cardíaco apresenta no quadro 1 uma lista das indicações e contraindicações ao transplante do coração:

Quadro 3. Indicações e contra-indicações do transplante cardíaco

Indicações	Contra-indicações
<ul style="list-style-type: none"> • IC refratária em uso de inotrópicos ou dispositivos ventriculares; • Classe funcional III ou IV persistente; • $VO_2 \leq 12\text{ml/kg/min}$ (uso de betabloqueador); • $VO_2 \leq 14\text{ml/kg/min}$ (sem betabloqueador); • Doença isquêmica com angina refratária e sem possibilidade de revascularização; • Arritmia ventricular persistente e refratária; • $VE/VCO_2 > 35$ ou teste de caminhada $< 300\text{m}$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão pulmonar (RVP > 5 Wood); • Doenças cerebrovasculares; • Doenças vasculares periféricas graves; • Insuficiência hepática grave; • Doença pulmonar grave; • Incompatibilidade sanguínea entre doador e receptor; • Doença psiquiátrica grave, • Dependência química; • Má adesão terapêutica.

O tempo máximo tolerado do coração fora do corpo é de 4h, a partir do momento em que é retirado do doador, até a conexão no receptor. Neste momento há a desconexão da trama neural e quando o enxerto é inserido no receptor, desta forma, o sistema nervoso autônomo deixa de interferir no coração, há a interrupção das fibras nervosas que interferem no coração (41).

A denervação é completa nos primeiros 6 a 12 meses iniciais de pós-operatório do transplante. Porém com o avançar do tempo há o processo de reinervação voltando o SNA ser capaz de interferir no balanço autonômico desta população. A regulação do fluxo sanguíneo no miocárdio pode contribuir com esse processo, o que pode ser facilitado pela prática regular de exercícios físicos, melhorando também a qualidade de vida (42, 43).

Para o sucesso do transplante a imunossupressão com o esquema tríplice incluindo corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo, continua sendo utilizado de maneira rotineira na maioria dos serviços e referendado pelas diretrizes (44).

4.3. Sistema nervoso autônomo

O ritmo cardíaco possui influência por sistemas de regulação internos do próprio coração e externos, contribuindo com a homeostasia. O principal controle externo é fornecido pelo SNA (45).

O coração de um indivíduo saudável tem propriedade de automaticidade intrínseca mediada por células capazes de desencadear o potencial de ação cardíaco independente de influências nervosas ou hormonais, sendo estas: o nodo sinoatrial (NSA), nodo atrioventricular (NAV), feixes de His e fibras de Purkinje. A excitação cardíaca inicia-se com a despolarização do NSA, evoluindo ao feixe internodal levando a despolarização das células atriais (representada pela onda P no eletrocardiograma (ECG)). Em seguida, a despolarização estimula o NAV propagando-se ao feixe de His e fibras de Purkinje atingindo, finalmente, as fibras dos ventrículos (representada pelas ondas Q, R e S no ECG). A repolarização, nos ventrículos, representa a onda T no ECG, como apresenta a figura 1 (26).

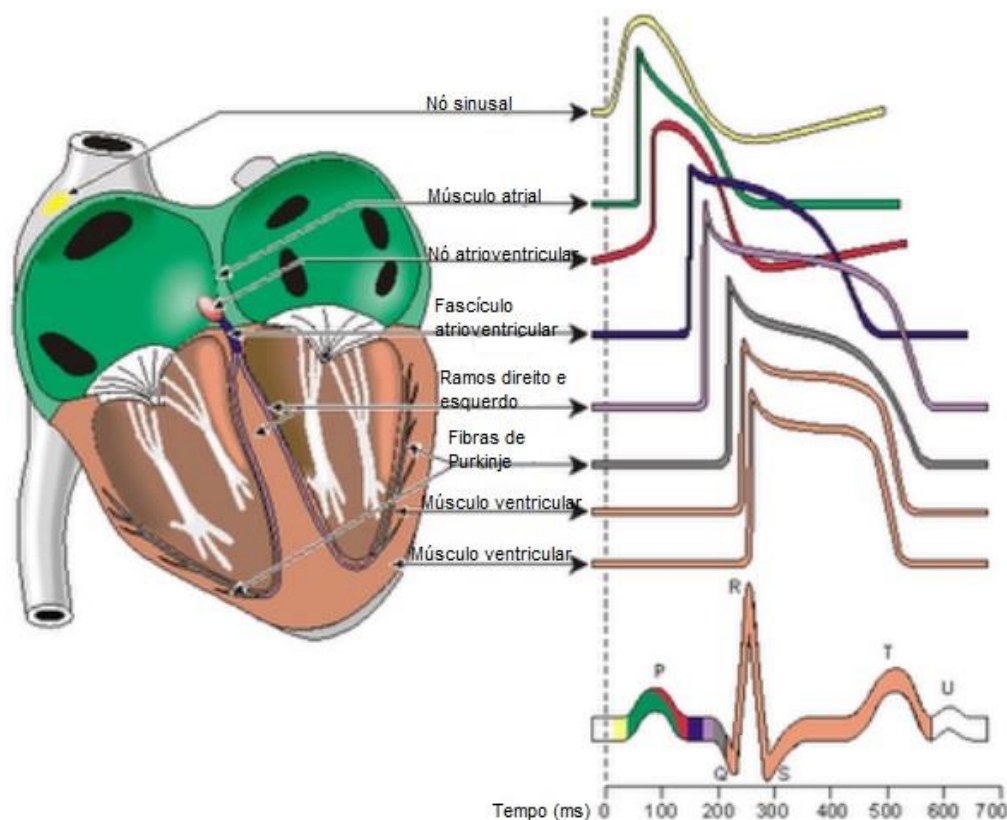


Figura 1. Representação da propagação elétrica no coração e das ondas registradas no eletrocardiograma. Nódulo AS – Nódulo sinoatrial; nódulo AV – nódulo atrioventricular. Fonte: adaptado de Aires, 2008 (46).

No coração, as fibras parassimpáticas, que constituem o nervo vago, se apresentam em abundância na musculatura atrial, nos nodos sinusal (SA) e atrioventricular (AV), sendo escassa nos ventrículos. Já a inervação simpática se distribui pelos átrios e ventrículos, atuando sobre os nodos SA e AV e sobre a musculatura cardíaca (46).

O miocárdio de um indivíduo saudável sofre influência da inervação do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático que aumenta a frequência cardíaca (FC), incrementa o fluxo sanguíneo coronariano, atua na vasculatura periférica promovendo a vasoconstrição e eleva a resistência vascular sistêmica. Sofre influência também da ação parassimpática que é responsável por promover efeito inibitório, diminuindo a FC e a força de contração do miocárdio. Estes efeitos atuam na regulação de parâmetros eletrofisiológicos representados pela condutibilidade, contratilidade e excitabilidade, sendo potencializados pelo sistema simpático e retardados pelo sistema parassimpático (46-48).

A figura 2 mostra as fibras simpáticas pré-ganglionares que emergem do corno anterior da medula nos segmentos torácicos T1 a T4 e realizam sinapses com fibras sinápticas pós-ganglionares. Os nervos parassimpáticos cardíacos se estendem a partir de gânglios parassimpáticos nos gânglios cardíacos, localizados na base dos átrios e juntos com as fibras simpáticas, formam o plexo cardíaco (49).

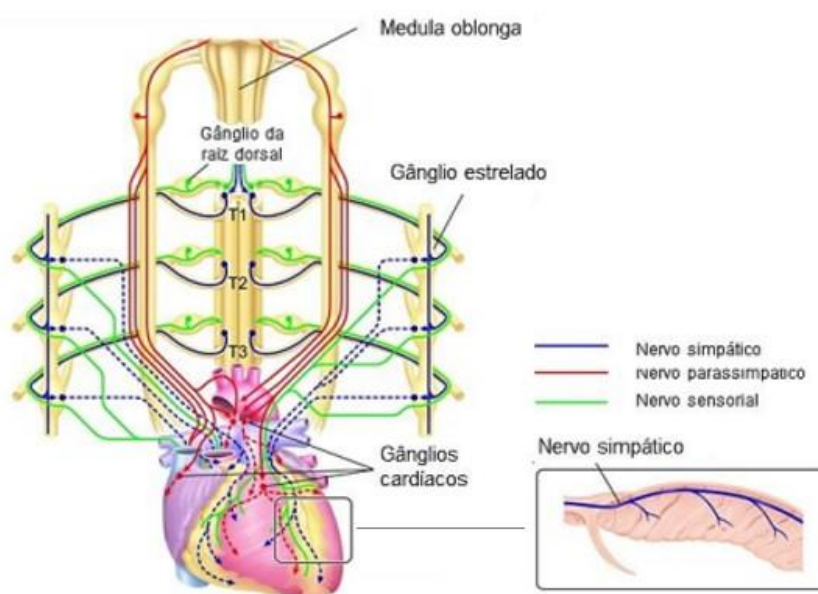


Figura 2. Anatomia e distribuição do sistema nervoso cardíaco. Fonte: adaptado de Kimura et al. 2012 (49)

Diversas DCVs são acompanhadas de disfunção autonômica, a qual pode agravar mais ainda o quadro clínico do paciente cardiopata. Sabe-se que uma hiperativação simpática e/ou inibição da modulação parassimpática está relacionada à ocorrência de distúrbios cardiovasculares (50) como geração de arritmias com potencial letal em pacientes que sofreram lesões isquêmicas, e esse aumento excessivo do tônus simpático é considerado um marcador de risco cardíaco. Já foi demonstrado que a desregulação autonômica pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) é um importante preditor de mortalidade (50). Desta forma, a avaliação do balanço autonômico cardíaco é de grande valia para avaliar condições fisiológicas ou patológicas.

4.3.1. Variabilidade da frequência cardíaca

A mensuração da VFC é realizada através de análise dos intervalos R-R por apresentarem maior potencial de registro e reflete a regulação autonômica cardíaca, apresentando as atividades vagal e simpática em séries temporais através de programas de computador, entre outros. O aumento da VFC sugere um bom quadro de saúde, já quando reduzida, pode sugerir estados patológicos, o que pode implicar na redução da qualidade e expectativa de vida (51).

A análise do balanço simpatovagal pode ser realizada por diversas técnicas invasivas e não invasivas, como: medida das catecolaminas (52); fotopletagemografia (53), *tilt test* ou inclinação ortostática (54); manobra de valsalva (55); teste ergorreflexo (56); teste barorreflexo (57); e a análise da VFC que tem se destacado como um método não invasivo de fácil reprodutibilidade e baixo custo, sendo cada vez mais empregado na prática clínica (58). Pode ser adquirido através do cardiófrecuencímetro, eletrocardiograma ou holter com o registro dos intervalos RR (59).

O estudo dos intervalos RR pode ser feito por métodos lineares e não lineares, sendo que os métodos lineares são mais eficazes na avaliação da modulação autonômica sobre o sistema cardiovascular (59, 60).

4.3.2. Métodos não lineares da VFC

Os métodos não lineares tem sido utilizados para interpretar, analisar e descrever o comportamento de fenômenos biológicos, sendo potencial preditor de morbimortalidade de diversas doenças. Dentre estes, pode-se citar: análise da Flutuação Depurada de Tendências, função de auto correlação, análise de Plot de Poincaré, expoente de Lyapunov, expoente de Hurst e dimensão fractal. Para a obtenção deste método é necessário um registro de maiores durações de intervalos RR quando comparados aos índices lineares (59, 61).

Pode-se analisar a VFC através de métodos geométricos como o índice triangular (RRtri), interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) e plot de Poincaré. Os cálculos do RRtri e o TINN são realizados a partir do histograma de densidade dos intervalos RR normais, que contém no eixo x o comprimento dos intervalos RR, e no eixo y, a frequência com que eles ocorreram. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo do qual são extraídos esses índices (62).

O Plot de Poincaré é um gráfico bidimensional de dispersão de cada intervalo R-R consecutivo formando uma elipse, onde pode-se derivar 3 medidas não lineares S, SD1 e SD2. (63).

4.3.3. Métodos lineares da VFC

A análise dos métodos lineares da VFC permite a aquisição de índices no domínio do tempo e no domínio da frequência (59).

Os índices do domínio do tempo são obtidos diretamente pelo registro dos intervalos RR sucessivos por determinado período de tempo e são calculados através de métodos estatísticos, dando origem a índices que traduzem as flutuações da duração dos ciclos cardíacos (59).

Dentre eles pode-se citar: MNN: média dos intervalos RR, expresso em milissegundos (ms); SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais, expresso em ms; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, expresso em ms; SDNN index: média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expresso em ms; RMSSD – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; expresso em ms;

NN50 – número de intervalos RR consecutivos que diferem mais do que 50 ms; pNN50 – porcentagem do número de intervalos RR consecutivos que diferem mais do que 50 ms (59).

Os índices MNN, SDNN, SDANN e SDNN index representam tanto a influência simpática, quanto a influência parassimpática no coração, não sendo possível distinguir se a VFC está alterada pelo aumento da modulação simpática ou pela redução da modulação vagal. Já os índices RMSSD, NN50 e pNN50 são representativos da modulação parassimpática, sendo indicadores da variância entre intervalos consecutivos na amostra (59).

Os índices no domínio da frequência são obtidos a partir da análise da densidade de potência espectral (DPE), em que a VFC é decomposta em componentes oscilatórios fundamentais. Dentre os índices no domínio da frequência, os principais são: componente de ultrabaixa frequência (ULF; do inglês *ultra low frequency*): apresenta variação de 0 a 0,003 Hz, mas geralmente é omitido dos resultados de VFC; componente de muita baixa frequência (VLF; do inglês *very low frequency*): apresenta variação de 0,003 Hz a 0,04 Hz, ainda não está bem estabelecida sua relação fisiológica, mas parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico, sendo este um índice menos utilizado; componente de baixa frequência (LF; do inglês *low frequency*): apresenta variação de 0,04Hz a 0,15Hz e representa a influência simpática e parassimpática, com predominância da atuação simpática sobre o coração; componente de alta frequência (HF, do inglês *high frequency*): com variação de 0,15Hz a 0,4Hz representa a influência parassimpática no coração; índice simpatovagal ou razão LF/HF: reflete as alterações entre os sistemas simpático e parassimpático, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração; geralmente é usado para indicar a predominância do tônus simpático (61).

Os índices LF e HF da análise espectral podem ser submetidos a uma normalização, a fim de minimizar a influência do componente VLF. Desta forma, os componentes LF e HF passam a ser expressos em unidades normalizadas (u.n). Essa normalização é realizada pela divisão da potência de um dos componentes pelo espectro de potência total, subtraída da banda VLF e multiplicada por 100 (Quadro 1) (61).

A equação de normalização do componente LF (u.n.) dá-se através da fórmula: $LF (ms) / (Potência\ Total - VLF) \times 100$ e do componente HF (u.n.) pode ser obtido pela equação: $HF (ms) / (Potência\ Total - VLF) \times 100$.

Os índices do domínio da frequência são obtidos através de um tacograma, que expressa a variação dos intervalos RR em função do tempo (Figura 3). Este tacograma, por sua vez, será processado por algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT) e o modelo autorregressivo (AR), originando as bandas de frequência (64)

O método FFT possibilita uma recuperação do sinal do tacograma mesmo após a transformação matemática, ou seja, as informações não são perdidas durante o processamento, já que é feito o cálculo do espectro real, sendo este um método não paramétrico (64).

Este método é de fácil aplicação e apresenta uma boa representação gráfica dos espectros de frequência, sendo muito utilizado. Já no método AR, os componentes espectrais podem ser distinguidos independentemente de bandas de frequência pré-selecionadas e a potência contida nos picos pode ser calculada sem a necessidade de bandas espectrais pré-definidas, ou seja, realiza-se uma aproximação dos espectros de frequência reais (59, 61, 64).

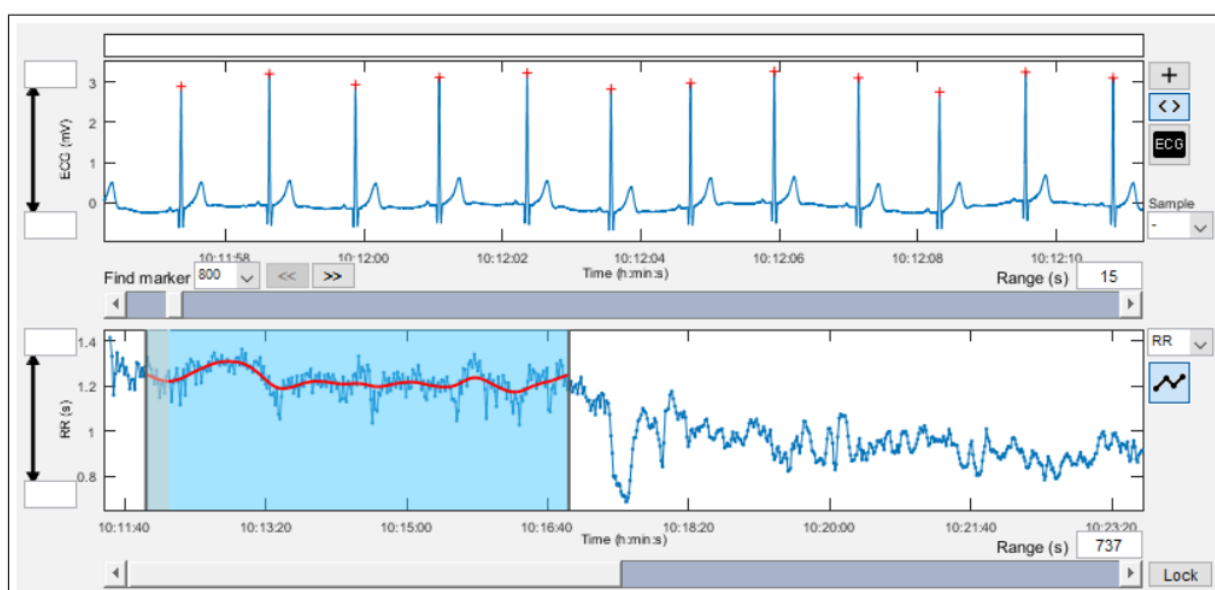


Figura 3. Imagem representativa da análise da variação de intervalos RR ao longo do tempo, em forma de tacograma (abaixo), e a partir de um registro eletrocardiográfico (acima). Fonte: Adaptado de Tarvainen, 2017 (61).

4.3.3. Fatores capazes de modificar a VFC

No SNA preservado há predominância da modulação parassimpática no coração em uma situação de repouso. Já em indivíduos com doenças cardíacas, verificam-se maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca (59).

Os indivíduos hipertensos apresentam alterações na VFC, exibindo balanço autonômico cardíaco em favor da modulação simpática. Essas alterações também têm sido atribuídas em pacientes obesos (65, 66), diabéticos (67), chagásicos (68).

Medicamentos usados em cardiopatas como betabloqueadores adrenérgicos atuam na modulação do SNA (69). Já o processo de envelhecimento gera queda gradativa na VFC devido perdas estruturais e funcionais ocorridas no organismo além da adoção de um estilo de vida mais sedentário em alguns casos (70).

O exercício físico atua sobre a atividade barorreflexa, eleva a VFC e a variabilidade da pressão arterial, leva um efeito hipotensor, reduz a atividade simpática e incrementa a atividade vagal (50, 71, 72). Recursos capazes de interferir no balanço autonômico podem ser uma ferramenta na prática clínica.

4.4. Acupuntura, eletroacupuntura e eletroestimulação transcutânea em ponto de acupuntura

4.4.1. Acupuntura

A acupuntura é um método terapêutico tradicional do leste asiático, datado há mais de 2000 anos (73, 74). Baseia-se na estimulação neural periférica através da introdução de agulhas em regiões específicas da superfície do corpo, denominadas acupontos ou pontos de acupuntura, com o intuito de promover alterações orgânicas e funcionais para fins terapêuticos ou simplesmente neuromodulação (75).

A acupuntura é uma potente forma de estimulação sensorial, sendo este o ponto-chave, no qual a comunidade científica ocidental iniciou os estudos, investigando sua eficácia e seus mecanismos fisiológicos de ação primeiramente sobre o alívio da dor. Nos países ocidentais, tem sido crescente nas últimas décadas,

o interesse s pelas técnicas baseadas na medicina tradicional chinesa, com crescente número de estudos relacionados a aplicação da acupuntura no tratamento e prevenção em amplo espectro de patologias com diversas origens, como as infecciosas, inflamatórias, as disfunções do sistema nervoso autônomo, periférico e central e os transtornos metabólicos (76).

O crescente interesse ocidental sobre a acupuntura levou à Organização Mundial de Saúde (OMS) a desenvolver uma padronização sobre metodologia para localização dos pontos padrão de acupuntura na superfície do corpo humano bem como a localização de 361 pontos de acupuntura, reconhecendo esta técnica como um método terapêutico (77).

Estudos experimentais realizados com modelos de animais anestesiados já demonstraram que a estimulação em pontos de acupuntura desencadeia respostas reflexas em diversas funções viscerais, como por exemplo, na motilidade gástrica (78), na contração da bexiga urinária (79), na pressão arterial (80), na frequência cardíaca (81), na secreção da medula adrenal (82) e analgesia (83).

4.4.2. Eletroacupuntura

A EA é um método derivado da acupuntura em que a estimulação do acuponto é realizada por meio de corrente elétrica pulsátil aplicada nas agulhas metálicas a partir de um aparelho eletroestimulador (84).

Os efeitos terapêuticos da aplicação de corrente elétrica estão diretamente relacionados à aceleração de processos de trocas iônicas e despolarização celular, em nível de potencial de membrana celular nos tecidos e no axônio das fibras nervosas, sendo esses processos influenciados pela amplitude da onda e duração do pulso (85).

Na EA, uma corrente pulsátil pode ser administrada através das agulhas de metal ou eletrodos; a estimulação mecânica é, portanto, substituída pela estimulação elétrica, produzindo efeito analgésico semelhante ao obtido com a acupuntura.

Outro benefício da estimulação elétrica na forma de EA é o potencial cardioprotetor. Através da estimulação de pontos no antebraço Neiguan (PC6), Lieque (LU7) e Yunmen (LU2) com redução da Troponina I, um importante marcador de necrose miocárdica, redução do *Inotropic Score*, e redução do tempo de internação em terapia intensiva em pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar (86).

4.4.3. Eletroestimulação transcutânea em ponto de acupuntura

A TEAS é uma metodologia que se baseia em mecanismos similares ao da acupuntura para obter efeitos terapêuticos (87).

Os pontos de acupuntura apresentam maior quantidade de tecido nervoso e baixa impedância elétrica em relação à pele normal, possibilitando que a corrente elétrica atravessasse tais pontos com maior facilidade (81).

A TEAS se baseia na aplicação de corrente elétrica pulsátil na superfície da pele, nas regiões correspondentes aos acupontos, por meio de eletrodos. Estudos realizados com ratos demonstraram que a eficácia e os mecanismos de resposta a analgésicos induzidos pela TEAS são semelhantes aos induzidos por eletroacupuntura. Foi demonstrado que a estimulação elétrica em ponto de acupuntura com o uso de eletrodos consegue atingir tecidos mais profundos e induzir os efeitos pretendidos com a acupuntura, sem a necessidade da utilização de agulhas (87), reduzindo, portanto, as intercorrências decorrente do uso da agulha como: o incômodo da perfuração, risco de futuras infecções (88) e de alergia localizada (89).

Atualmente os benefícios do tratamento com TEAS para o sistema cardiovascular ainda são pouco estudados, e, grande parte de seus mecanismos ainda não estão totalmente elucidados. Estudos relacionados à modulação do sistema nervoso autônomo e seu papel no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares já estão emergindo como uma estratégia terapêutica para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca (90).

4.5. Pontos de acupuntura Jianshi (PC5) e Neiguan (PC6)

Os acupontos PC5 e PC6 estão localizados entre os tendões do músculo flexor radial do carpo e do músculo palmar longo, a aproximadamente 3 cm da prega cárpica média.

A aplicação de estímulos nestes acupontos, tanto mecânico quanto elétrico, têm demonstrado efeitos diversos, não apenas influenciando o sistema cardiovascular. Em um trabalho de revisão, diversos estudos relatam o acuponto PC6 como sendo o principal no controle de náusea e vômito (91).

Em outros estudos, a estimulação do ponto PC6 em conjunto com outros acupontos tem sido utilizada para avaliar a redução dos sintomas de abstinência em indivíduos viciados em substâncias opióides; foi relatada a utilização de EA nos pontos PC6 e ST36 em indivíduos viciados em heroína e observou-se que esta intervenção poderia potencialmente reduzir as taxas de recaída, inibindo o viés de atenção à heroína (92). Entretanto, o uso do acuponto PC6 tem se destacado devido a sua influência sobre o sistema cardiovascular.

Os pontos do canal pericárdico PC5 e PC6 tem demonstrado bons resultados no tratamento da angina pectoris reduzindo a dor e as doses terapêuticas de nitroglicerina (93, 94).

Embora a acupuntura e suas variações de modalidade como EA e TEAS se apresentem como procedimentos seguros, há raros riscos. Entre eles estão reações cutâneas localizadas, infecção bacteriana, desmaios, contusões, hemorragias, espasmo muscular, tontura, náusea, sudorese e até perda de consciência. Há relatos também de pneumotórax, danos de nervos, ferimentos acidentais aos órgãos internos que estão associados ao despreparo do profissional que realizou a aplicação (95, 96).

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

Investigar o efeito agudo da TEAS nos pontos PC5 e PC6 sobre o balanço autonômico em pacientes submetidos a transplante de cirurgia cardíaco.

5.2. Objetivos secundários:

- Identificar os efeitos agudos da TEAS sobre os índices da VFC no domínio do tempo e na frequência dos pacientes transplantados cardíacos;
- Estudar os efeitos agudos sobre a frequência cardíaca e pressão arterial gerados pela TEAS nos pacientes transplantados cardíacos;
- Avaliar as alterações observadas no balanço autonômico com o tempo de pós-operatório;
- Observar e relatar possíveis reações adversas provocadas pela técnica;
- Analisar o comportamento do estresse oxidativo perante à eletroestimulação.

6. MÉTODO

6.1. Tipo

Este é um estudo do tipo ensaio clínico não controlado, conduzido após aprovação em comitê de ética do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) – (CAAE:61053316.0.0000.5272). Registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) sob identificador: RBR-5T27SB.

6.2. Aspectos bioéticos

Foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aos pacientes participantes do estudo seguindo a exigência da Resolução 466/12 CNS e suas resoluções complementares, que estabelecem parâmetros para as pesquisas envolvendo seres humanos (anexo 1).

6.3. População / critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes acima de 18 anos submetidos à cirurgia de transplante cardíaco e em acompanhamento regular no Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

6.4. Critérios de exclusão

Presença de dispositivo marca-passo cardíaco ou cardiodesfibrilador implantável, dispositivos auditivos.

6.5. Recrutamento

O recrutamento dos pacientes transplantados em acompanhamento ambulatorial no INC foi feito através de contato telefônico convidando-os para participar voluntariamente deste projeto de pesquisa. Após a confirmação e agendamento, o paciente foi orientado a não ingerir cafeína, álcool e não praticar atividade física até 12 horas antes do experimento.

6.6. Avaliação pré-intervenção

Os pacientes passaram por uma avaliação inicial para coleta de informações relevantes como nome, idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), comorbidades, patologias pregressas, histórico da doença atual, fatores comportamentais (como história de tabagismo, etilismo, prática de atividade física, etc.) e tempo do pós-operatório da cirurgia do transplante cardíaco (em dias).

6.7. Eletroestimulação nervosa em pontos de acupuntura

A TEAS em pontos de acupuntura foi aplicada por fisioterapeuta experiente em uma sessão única. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal e em repouso durante todo o procedimento. Os 20 primeiros minutos foram a fase de acomodação (para que paciente possa repousar e sua FC não ter influência do ambiente externo anterior ao experimento), 40 minutos seguintes consistiram na aplicação da técnica de TEAS e os 20 minutos finais foram a fase de recuperação.

A pressão arterial sistêmica foi aferida a cada 10 minutos desde o início da fase de acomodação até o fim da fase de recuperação. As etapas do estudo são apresentadas na figura 2.

Para a realização da técnica de TEAS, foram posicionados os eletrodos bilateralmente nos pontos de acupuntura conhecidos como PC5 (Jianshi) e PC6 (Neiguan) que fazem parte do canal pericárdico (Xin Bao), localizados na região anterior do antebraço próximo ao punho e que tem influência na regulação do coração, como mostra a figura 4.

Os pontos de acupuntura PC5 e PC6 foram escolhidos para este estudo apresentam efeitos similares e por estarem anatomicamente próximos permitindo maior precisão de seus estímulos com o eletrodo.

A eletroestimulação foi realizada com uma intensidade de 0,8 a 1,9 mA com uma frequência de estimulação de 5 a 30 Hz (aparelho Neurodyn Tens Port, marca Ibramed, série 92875, registro na ANVISA: 10360310012, calibrado em 30 de novembro de 2016 pelo técnico Ricardo Linhares CREA 200253069-6, empresa HB Fisioterapia).

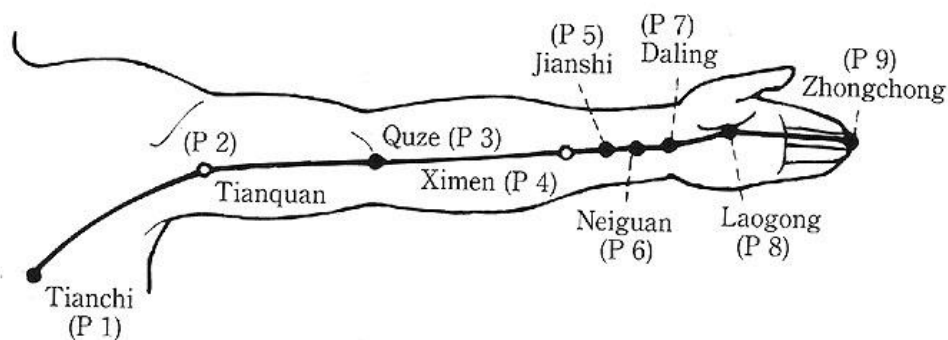


Figura 4. Localização dos pontos anatômicos de PC5 e PC6. Adaptado de Lombardi (97).

6.8. Variabilidade da frequência cardíaca

A FC e os intervalos R-R foram registrados continuamente por um monitor (RS800, Polar, EUA) desde 20 minutos antes, durante, e 20 minutos após a aplicação da TEAS e utilizado posteriormente para avaliação da VFC com o software Kubius. Foram considerados para a análise os 5 últimos minutos de cada fase do experimento.

Para analisar a VFC foram avaliadas as variáveis no domínio do tempo: média dos intervalos RR normais (RR médio); desvio padrão dos intervalos RR (SDNN); número de diferenças dos intervalos NN consecutivos superior a 50ms (NN50); percentual de intervalo RR normal que difere mais que 50ms de seu adjacente (pNN50); raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (RMSSD).

A integração dos valores de faixas sucessivas da frequência cardíaca (FC) foi classificada da seguinte forma em relação ao domínio da frequência: componente de muita baixa frequência (VLF – 0,003Hz a 0,04Hz); componente de baixa frequência (LF – 0,04Hz a 0,15Hz); componente de alta frequência (HF – 0,15Hz a 0,4Hz). O quociente entre LF e HF (índice LF/HF) foi utilizado para calcular o índice simpátovagal. A potência normalizada dos componentes de LF e HF foi calculada em unidades normalizadas (UN).

Para o estudo destas variáveis foram analisados os 5 minutos finais de cada fase (acomodação, TEAS e recuperação) e as etapas do estudo são apresentadas em um organograma na figura 5.

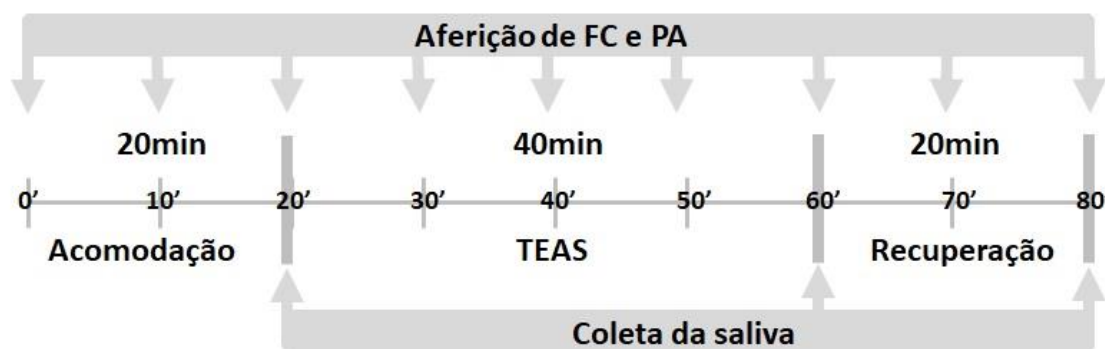


Figura 5. Organograma representando o desenho do método do estudo. PA: Pressão arterial; FC: frequência cardíaca; TEAS: eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura.

6.9. Detecção de espécies reativas de oxigênio (EROs)

Foi realizada coleta da saliva dos pacientes em 3 momentos: ao final da fase de acomodação, ao final da fase de TEAS e ao final da fase de recuperação para a análise de EROs. Estas amostras foram inicialmente estocadas em alíquotas de 500 microlitros a 4°C e em seguida encaminhadas ao Instituto Biomédico da Unirio em um recipiente isolante com gelo e estocadas a -80° C até o momento do processamento.

A geração de EROs foi detectada através da taxa de oxidação do 2,7 diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA).

Uma alíquota de saliva foi centrifugada a 2000g por 20 minutos para clarificação da amostra. Foi adicionado à amostra o tampão químico orgânico HEPES 30mM (pH 7.2) com KCl 200 mM, MgCl₂ 1 mM e DCFH-DA 40microM. Em seguida, esta solução foi incubada por 20 minutos a 37°C e a fluorescência foi detectada por um fluorímetro ($\lambda_{excitação} = 488 \text{ nm}$ e $\lambda_{emissão} = 525 \text{ nm}$). Houve o descarte das amostras após o seu processamento.

6.10. Avaliação de risco

Durante todo o procedimento, o pesquisador acompanhou qualquer manifestação de intercorrência, tais como: reação ao eletrodo, sinais de baixo débito como náusea, vômito, tonteira ou ansiedade. Foi realizado contato telefônico para investigar se o paciente manifestou qualquer reação inesperada nas 48h que sucederam o procedimento.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Resultados foram expressos em média \pm desvio padrão da média (DP). O nível de significância estabelecido: $P < 0,05$. Com a utilização do programa estatístico GraphPad Prism 7.00, a normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk.

A comparação entre os períodos experimentais foi feita com ANOVA com medidas repetidas e o pós-teste de Bonferroni quando em distribuição normal e utilizando teste de Friedman e o teste de múltiplas comparações de Dunn's quando em distribuição não-paramétrica.

As correlações entre as variáveis distribuição paramétrica foram realizadas analisando-se o coeficiente de correlação de Pearson, quando uma das variáveis foi não-paramétrica utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman.

8. RESULTADOS

Dos 35 pacientes transplantados em acompanhamento ambulatorial no departamento de transplante cardíaco do hospital, 1 foi excluído por ter menos de 18 anos.

Dos 34 pacientes restantes, foi feito contato telefônico com o intuito de agendar uma visita para a realização do experimento. Entre eles, 2 não foram localizados no prazo previsto para a fase de coleta de dados, 2 recusaram participar do estudo, 8 não tinham disponibilidade em participar do experimento no prazo previsto e 22 pacientes participaram do estudo, como mostra a figura 6.

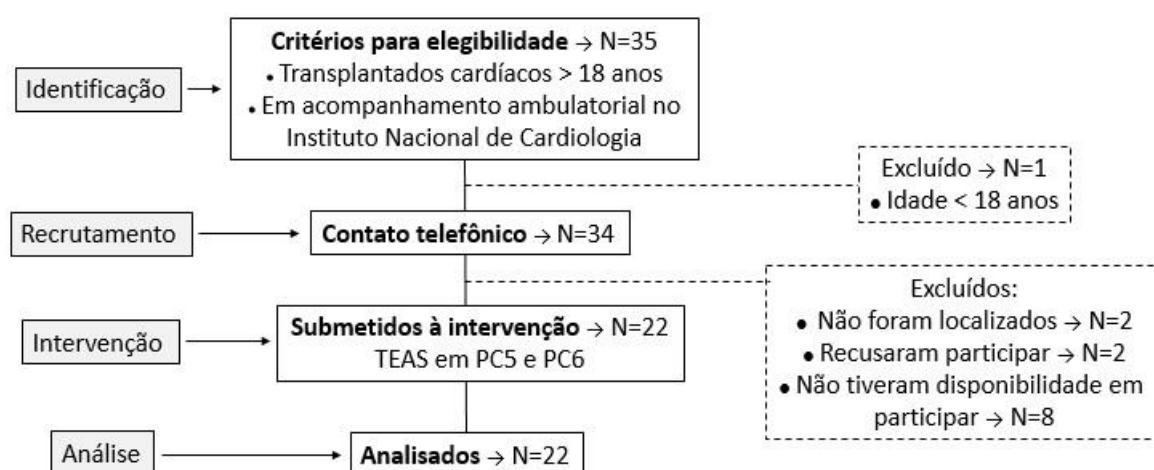


Figura 6. Organograma representando a triagem da seleção dos pacientes que participaram no estudo.

A tabela 1 apresenta as características da amostra. Dos 22 pacientes que participaram do estudo, 22,73% são mulheres (com idade média de $52 \pm 12,35$) e 77,27% homens (idade média de $53,76 \pm 8,58$). O tempo médio de pós-operatório em dias é $1560 \pm 918,60$. Quanto à causa da IC que levou à necessidade de submeter ao transplante, observou-se maior prevalência por doença de chagas, miocardite, doença isquêmica, e doença valvar reumática ambas com 18,18%.

Foi perguntado aos pacientes o nível de atividade física realizada semanalmente. A maioria deles, representando 45,45%, é sedentário; 31,81% faz apenas atividades aeróbicas e apenas 22,73% pratica atividade aeróbica associada à anaeróbica. Quanto às comorbidades, 50% possui hipertensão arterial e pacientes

diabéticos e obesos representam 27,27% cada, também possível ser analisados na tabela 1.

Tabela 1. Características da população

Elementos analisados	Número	Média	% do total
Sujeitos	22	-	-
Gênero			
Mulheres	5	-	22,7
Homens	17	-	77,3
Idade			
Mulheres	-	52 ± 12,3	-
Homens	-	53,8 ± 8,6	-
Tempo de pós cirúrgico (dias)	-	1560 ± 918,6	-
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	-	26,2 ± 5,4	-
Relação cintura-quadril	-	0,9 ± 0,1	-
Etiologia da Insuficiência cardíaca			
Doença de chagas	4	-	18,2
Miocardite	4	-	18,2
Isquêmica	4	-	18,2
Disfunção valvar (reumática)	4	-	18,2
Alcoólica	3	-	13,7
Idiopática	2	-	9,1
Periparto	1	-	4,5
Atividade física			
Sedentário	10	-	45,4
Aeróbico	7	-	31,8
Aeróbico e anaeróbico	5	-	22,7
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	11	-	50,0
Diabetes	6	-	27,3
Obesidade	6	-	27,3
Dislipidemia	5	-	22,7
Hipotireoidismo	3	-	13,7
Hipertireoidismo	1	-	4,5
Insuficiência Renal	3	-	13,7

Analisando as medicações que os pacientes usam regularmente, todos usam imunossuppressores, 20 pacientes usam bloqueadores de canal de cálcio, 2 usam betabloqueador, 1 ivabradina.

Tabela 2. Medicações em uso

Classe de medicamentos	Pacientes	% do total
Agonista alfa adrenérgico	2	9,1
Ansiolítico	3	13,6
Antagonista de receptor angiotensina II	7	31,8
Antiagregante	4	18,1
Anticoagulante	1	4,5
Antidepressivo	1	4,5
Betabloqueador	2	9,1
Bloqueador dos canais de cálcio	20	90,9
Diurético	2	9,1
Hipoglicemiante	5	22,7
Imunossupressor	22	100,0
Inibidor da ECA/ bloqueador AT1	5	22,7
Ivabradina	1	4,5
Vasodilatador	4	18,2

A Tabela 3 mostra os comportamentos da FC, da variação da FC imposta à TEAS (ΔFC), PAS, PAD, pressão arterial média (PAM), variação da PAS imposta pela TEAS (ΔPAS), duplo produto (DP) e variação do DP imposta pela eletroestimulação (ΔDP) durante as três etapas do protocolo, porém estas variáveis não mostraram diferença significativa. No entanto, houve aumento variação da PAD (ΔPAD) e a variação da PAM (ΔPAM) impostas pela TEAS na fase de recuperação ($P < 0,005$).

Tabela 3. Comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o protocolo

	Acomodação	TEAS	Recuperação
FC (bpm)	78,8 ± 6,9	78,6 ± 8,2	78,6 ± 9,3
ΔFC (bpm)	0,0 ± 0,0	-0,2 ± 4,5	-0,3 ± 5,6
PAS (mmHg)	124,6 ± 11,9	125,6 ± 13,9	128,0 ± 12,5
PAD (mmHg)	84,0 ± 7,3	85,1 ± 8,8	86,7 ± 7,4
PAM (mmHg)	97,5 ± 8,1	98,6 ± 9,8	100,5 ± 8,7
ΔPAS (mmHg)	0,0 ± 0,0	1,0 ± 7,9	3,3 ± 7,5
ΔPAD (mmHg)	0,0 ± 0,0	1,1 ± 6,5	2,7 ± 4,9 **
ΔPAM (mmHg)	0,0 ± 0,0	1,1 ± 6,3	2,9 ± 5,4 **
DP (bpm.mmHg)	9803,0 ± 1104,0	9866,0 ± 1427,0	10025,0 ± 1223,0
ΔDP (bpm.mmHg)	0,0 ± 0,0	62,82 ± 946,1	222,3 ± 884,3

**P <0,005. TEAS: Eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura

Analisando o comportamento da VFC, é possível observar na tabela 4 como as variáveis modificam em cada fase do protocolo. RR médio, RMSSD, NN50, pNN50, VLF, LF, HF e potência total não têm diferença significativa. Mas quando analisa o comportamento do SDNN, é possível verificar um aumento significativo em seu valor em comparação com a fase de controle, tanto na fase da TEAS (9,1 ± 5,4) como fase de recuperação (8,4 ± 4,1).

Tabela 4. Variabilidade da frequência cardíaca

	Acomodação	TEAS	Recuperação
Média RR (ms)	769,6 ± 71,6	781,7 ± 79,13	791,2 ± 91,9
SDNN (ms)	7,2 ± 3,0	9,1 ± 5,4 *	8,4 ± 4,1 *
RMSSD (ms)	6,0 ± 3,4	6,1 ± 3,6	6,4 ± 4,4
NN50 (contagem)	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,7 ± 1,7
pNN50 (%)	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,6
VLF (ms ²)	32,5 ± 45,9	44,6 ± 63,2	30,4 ± 27,3
LF (ms ²)	9,1 ± 14,2	19,0 ± 26,0	13,2 ± 15,5
HF (ms ²)	14,0 ± 16,1	16,9 ± 18,6	17,4 ± 20,1
Poder total (ms ²)	59,1 ± 56,3	103,9 ± 151,6	65,4 ± 57,1

*P<0.05 vs Acomodação. TEAS: Eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura

Na figura 7, a letra A apresenta o tacograma de um experimento realizado, demonstrando o comportamento dos intervalos RR durante as fases de acomodação, eletroestimulação e recuperação. Este sugere que há aumento do intervalo RR com o progredir do tempo do protocolo. Nas letras B, C e D observa-se a DPE nas três fases, sugerindo a modulação desse parâmetro pelo experimento. As letras E e F demonstram o comportamento do LF e HF no protocolo, sugerindo não haver diferença significativa. No entanto, na análise do índice simpátovagal, na letra G, observa o aumento desta variável na fase da TEAS (P<0,005).

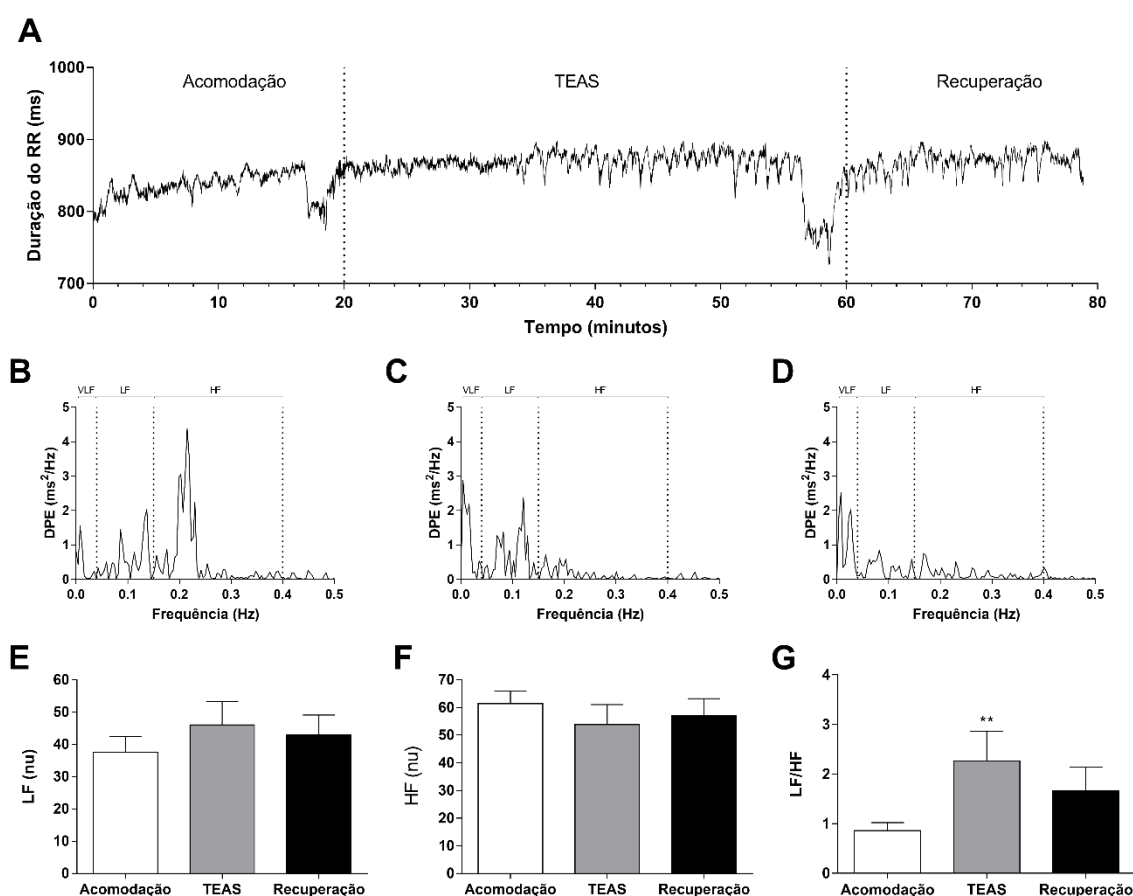


Figura 7. Balanço autonômico e eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura. A letra A representa o tacograma de um experimento realizado. EE - Eletroestimulação. Pode-se observar o efeito da eletroestimulação sobre o comportamento dos intervalos RR nas fases de acomodação, eletroestimulação e recuperação. As letras B, C e D demonstram a modulação da densidade de potência espectral (DPE) durante o experimento; as letras E e F mostram como a baixa frequência (LF) e a alta frequência HF (alta frequência) se comportam e não apresentam diferença estatística no protocolo. No entanto, a letra G sugere que o experimento foi capaz de modular o índice simpátovagal na fase da TEAS ($P < 0,005$).

Os resultados apresentados na figura 8 mostram correlações coletadas no estudo. Na letra A, a correlação da ΔFC e tempo de pós-operatório não tem significância estatística, o mesmo ocorre nas correlações entre LF / HF com o tempo após a cirurgia (letra D); a variação de LF / HF imposta por TEAS ($\Delta LF / HF$) com o tempo de pós-operatório (letra E); LF/HF e idade (letra K) e por último, SDNN e idade (letra L).

No entanto, os resultados indicam média correlação positiva ($r = 0,51$ $P = 0,016$) entre o tempo de pós-operatório e a ΔPAS , como é possível verificar na letra B. Quanto mais recente for o transplante, maior é a redução da ΔPAS quando imposta à TEAS.

Quanto maior o tempo de pós-operatório maior o aumento da variação do DP imposta pela TEAS ($r = 0,47$; $P = 0,02$), conforme possível verificar a letra C.

Na letra F, é possível verificar o comportamento do LF / HF inicial e Δ LF / HF. Quanto maior é o LF / HF inicial, há um maior incremento do seu valor quando imposta à eletroestimulação ($r = 0,61$; $P = 0,0024$).

Na letra G, há a apresentação da correlação do tempo de pós-operatório e o SDNN inicial. Os pacientes com o pós-operatório mais tardio tem o SDNN mais elevado ($r=0,60$ e $P=0,003$). Na letra H, há a correlação sugerindo que os pacientes com pós-operatório mais recente são capazes de ter um maior decréscimo no valor do SDNN quando imposto pela TEAS ($r=0,47$; $P<0,02$). Na letra I, há a correlação positiva demonstrando que os pacientes que possuem o SDNN inicial mais elevado variam mais o seu valor quando imposto à TEAS ($r=0,66$; $P=0,0008$). A letra J apresenta uma moderada correlação positiva entre a variação da FC após a eletroestimulação e LF/HF ($r=0,52$; $P=0,013$) sugerindo que os pacientes com menor índice simpátovagal possuem maior redução da FC após a TEAS”.

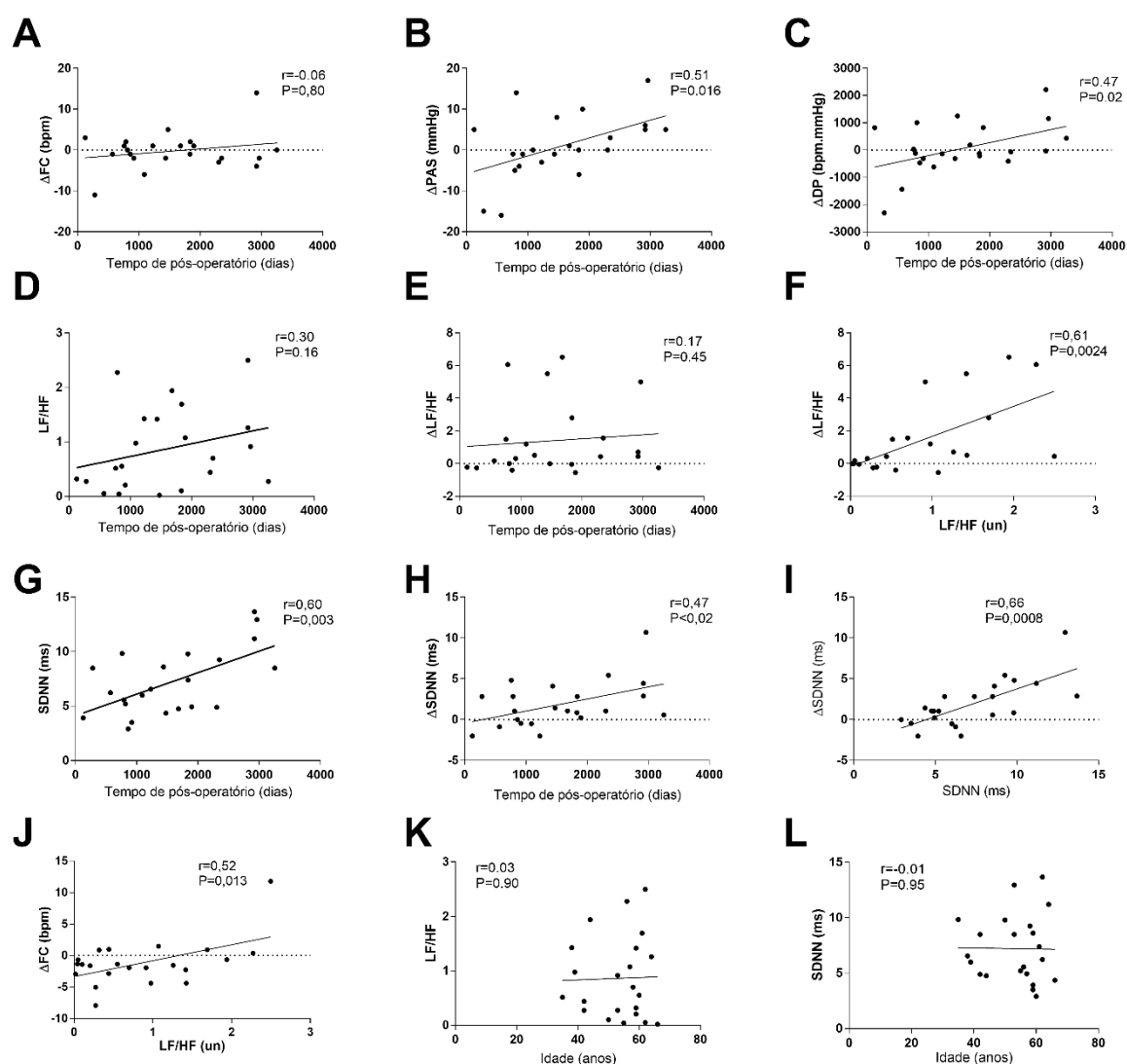


Figura 8. Correlações das principais características hemodinâmicas e elementos da variabilidade da frequência cardíaca. Letra A: Correlação do tempo após a cirurgia e variação da frequência cardíaca (Δ FC) promovida pela estimulação elétrica transcutânea em ponto de acupuntura (TEAS). B: correlação do tempo após a cirurgia e variação da pressão arterial sistólica (Δ PAS) imposta pela TEAS. C: correlação do tempo de pós-operatório e a variação do duplo produto (Δ DP) imposta pela TEAS. D: correlação do tempo de cirurgia e LF / HF (baixa frequência / alta frequência). E: correlação do tempo de pós-operatório e variação de LF / HF (Δ LF / HF) imposta pela TEAS. F: correlação de LF / HF e Δ LF / HF. G: correlação do tempo de cirurgia e desvio padrão dos intervalos RR (SDNN). H: Correlação do tempo de cirurgia e variação de SDNN (Δ SDNN) imposta pela TEAS. I: correlação de SDNN e Δ SDNN. J: correlação entre Δ FC e LF / HF. K: correlação entre LF / HF e a idade. L: correlação entre SDNN e a idade.

Na análise do estresse oxidativo não se observou significância na análise das 3 fases do estudo como mostra a figura 9.

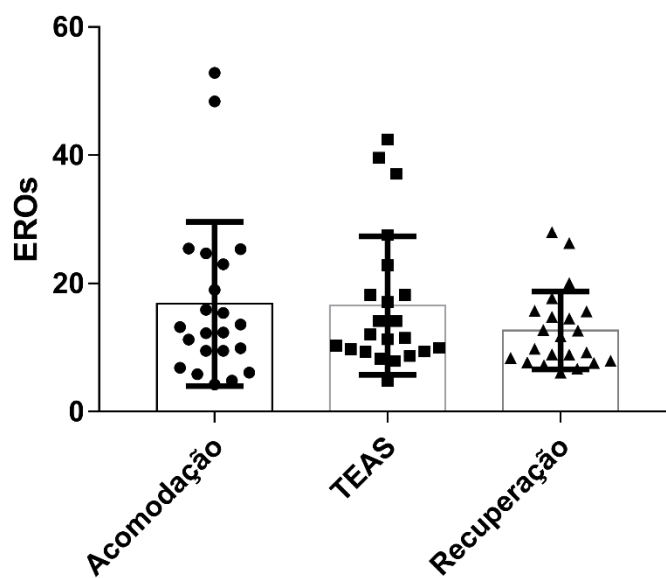


Figura 9. Comportamento das espécies reativas de oxigênio (EROs) durante as fases do experimento (TEAS: eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura).

Durante todo o experimento não foi observado qualquer tipo de sinal e sintomas adverso em nenhum dos pacientes como náusea, tontura ou alteração hemodinâmica, o mesmo ocorreu nas 48h que sucederam o procedimento, informação colhida por contato telefônico.

9. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são que a TEAS nos pontos PC5 e PC6 aumentou significativamente a VFC e o balanço autonômico em paciente transplantados cardíacos, aumentando o índice simpátovagal durante a aplicação. Reforçando a ocorrência da modulação do SNA, é possível identificar a modulação do índice simpátovagal, através do aumento significativo da PAS e PAM após o período de intervenção.

Apesar da escassa literatura sobre TEAS em indivíduos saudáveis ou enfermos, foram demonstradas alterações hemodinâmicas semelhantes para à EA no acuponto PC6 aumentando a PAM, volume diastólico final, FC, volume sistólico, débito cardíaco e pressão sistólica final em cachorros anestesiados (24).

Outro estudo em cães que foram submetidos à hipotensão induzida por hemorragia, a EA recuperou a queda da pressão sistólica final, do volume diastólico e volume sistólico, sem alterar a FC e as catecolaminas plasmáticas (98).

Contraditoriamente, esta técnica promoveu efeito hipotensor em gatos saudáveis (99, 100).

Já em humanos, curiosamente, foi conduzida uma pesquisa com quarenta pacientes portadores de doença hepática em estágio final que se submeteram ao transplante de fígado. Após a randomização de dois grupos, um grupo recebeu noraepinefrina (NE) como vasoconstrictor e o outro grupo foi submetido à EA em PC5 e PC6 para o tratamento da hipotensão durante a anestesia do procedimento do transplante hepático. Demonstrou-se que a EA reduziu a gravidade e a incidência de hipotensão durante a anestesia quando comparado com o grupo que recebeu a NE (101).

Um estudo estimulou o sistema nervoso autônomo em indivíduos saudáveis através da aplicação da eletroestimulação sobre pontos da orelha. Observou-se predomínio da estimulação parassimpática através desta técnica, modulando significativamente a VFC e indicando uma mudança na função autonômica cardíaca (102).

Li e colaboradores, em um estudo simples-cego, submeteram 65 pacientes hipertensos sem uso de medicação anti-hipertensiva a EA. Eles foram divididos em 2 grupos: no grupo 1, 33 pacientes receberam EA em PC 5, PC 6, ST 36 e ST 37 e o grupo 2, 32 pacientes, nos pontos LI 6-7+GB 37-39 ambos por 30 minutos, uma vez

por semana, durante 8 semanas. Observou que grupo 1 teve maior impacto na redução da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) quando comparado com o grupo 2. Em 14 pacientes do grupo 1 observou-se um efeito duradouro na redução da PA durante as 4 semanas (104).

O efeito de modulação sobre o balanço autonômico pode ser observado no relato de caso em que se aplicou TEAS no PC6 em uma mulher de 27 anos que havia sido submetida à cirurgia de correção de defeito no septo ventricular aos 11 anos de idade (relato de ser portadora de arritmia), sugere que a acupuntura pode regular a VFC e recomenda que mais estudos sejam elaborados para confirmar este achado (105).

Hideaki e colaboradores desenvolveram um estudo avaliando a eletroacupuntura de alta frequência nos pontos Li4 e Li11 e os resultados sugerem haver aumento do LF/HF quando submetido o protocolo experimental, metodologia não similar a esta pesquisa, mas mostra que foi capaz de modular o balanço autonômico, similar ao atual estudo (106).

Kim e colaboradores apresentam em seu estudo que a FC aumentou tanto no grupo placebo quanto no grupo intervenção onde foi aplicado EA nos pontos de acupuntura PC5 e PC6 por 10 minutos, já o grupo controle não apresentou diferença significativa (107). O atual estudo não apresenta alteração significativa da FC após à intervenção, mas as variáveis que apresentam diferença estatística sugerem melhorar a performance da FC.

Além disso, em um estudo randomizado, controlado e cruzado, submeteu um grupo de pacientes à EA em PC6, pacientes com intolerância ortostática apresentaram melhora da função hemodinâmica, evidenciado pelo aumento da pressão arterial diastólica, volume do curso e resistência periférica total e redução da frequência cardíaca e na função autonômica, evidenciada por uma redução da ação parassimpática e aumento do tônus simpático (108).

Pouco se sabe sobre a reinervação parassimpática e seu impacto clínico. No estudo realizado por Imamura e colaboradores, 21 transplantados cardíacos foram submetidos a testes de exercício cardiopulmonar sucessivos aos 6 meses, 1 e 2 anos após o TC. Os parâmetros de recuperação, incluindo a recuperação da FC durante 2 minutos e o atraso do pico de FC, que são influenciados pela atividade parassimpática, melhoraram significativamente após 2 anos do TC ($P < 0,05$ para ambos). A variabilidade da FC foi analisada nos paciente com tempo de pós-

operatório de 6 meses em 18 receptores, e o poder de alta frequência, representando a atividade parassimpática, foi significativamente associado aos 2 parâmetros de recuperação ($P < 0,05$ para todos) (109).

No relato de caso de Wdowczyk, há a apresentação de um transplantado cardíaco do sexo masculino de 67 anos com 17 anos de pós-operatório não complicado que seguia em acompanhamento clínico regular. Durante o exercício, a resposta da FC frente à carga de trabalho no exercício é modulada até certo ponto, não só devido a algum grau de reinervação, mas também por resposta à catecolaminas plasmáticas. A recuperação após o exercício, no entanto, foi sugestiva de pouca infiltração parassimpática (110).

No presente estudo, os pacientes recrutados apresentaram características heterogêneas, desde valores antropométricos, fatores relacionados à etiologia que os levaram à terapia de transplante e, acima de tudo, o tempo após o procedimento cirúrgico. Em pacientes transplantados, o coração doado é implantado sem inervações, então o tempo após a cirurgia se relaciona fortemente com os estágios de reinervação e com a recuperação da variação da frequência cardíaca (111).

Há evidências de que a inervação autonômica do coração começa a ocorrer gradualmente após o transplante. Essa análise pode ser uma ferramenta útil para o monitoramento de pacientes com transplante cardíaco e a detecção do retorno gradual da variabilidade da frequência cardíaca (112). De fato é possível observar que maior SDNN em pacientes com o tempo de pós-operatório mais tardio, sugerindo recuperação desta variável com o avançar do tempo.

Em um estudo realizado com pacientes transplantados cardíacos pediátricos, onde se analisou retrospectivamente a VFC pelo holter, constatou-se que o SDNN é significativamente menor em pacientes com tempo de pós-operatório mais recente quando comparado com o tardio, corroborando com os dados achados neste estudo em transplantados adultos (113).

No atual estudo, demonstrou-se uma correlação positiva moderada da variação da FC com o tempo total após cirurgia, em outras palavras, a VFC tende a ser maior nos pacientes com maior período após a cirurgia.

Além disso, o TEAS melhorou a VFC principalmente em pacientes com períodos mais longos de pós-operatório e os que já possuíam maior VFC. Um comportamento semelhante pode ser observado para o índice simpátovagal em que

o efeito TEAS mostrou-se melhorado nos pacientes que apresentaram índices mais altos.

Fadaee e colaboradores apresentam um estudo analisando o estresse oxidativo e a VFC de pacientes renais crônicos que possuem a VFC basal reduzida. Foi correlacionado o F2-isoprostano, uma substância plasmática de estresse oxidativo, e a VFC e pacientes com esta substância plasmática mais elevada possuem menor VFC, considerando o SDNN ($r = -0,337$; $P < 0,01$), VLF ($r = -0,281$, $P = 0,01$), LF $0,315$, $P < 0,01$) e potência total ($r = -0,288$, $P = 0,01$). O autor sugere que identificar o estresse oxidativo na patogênese da disfunção autonômica pode ajudar a direcionar as estratégias terapêuticas (114). Porém a amostra do presente estudo se trata de pessoas com o sistema autônomo já sabidamente alterado. Na análise de correlações do estresse oxidativo com VFC, não observou-se relevâncias significativa.

Apesar de o número da amostra do estudo ser reduzido, o método sugere ser seguro, já que nenhum dos 22 casos apresentou efeito adverso durante o procedimento e nas seguintes 48 horas que sucederam o experimento. Já Witt e colaboradores, em um estudo amplo com 222.230 pacientes que foram submetidos a acupuntura para dores crônicas asma, rinite, cefaléia e dismenorréia, 19.216 representando 8,6% da população apresentou apenas 1 efeito adverso e 4.963 (2,2%) necessitou de algum tipo de tratamento. Os efeitos mais comuns foram hemorragia ou hematoma (6,1% dos paciente, 58% de todos os efeitos adversos), dor (1,7%) e sintomas vegetativos (0,7%), 2 pacientes tiveram pneumotorax sendo que um deles necessitou de internação e o outro apenas observação clínica (115).

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O atual estudo apresenta limitações potenciais como a ausência de um grupo controle, a heterogeneidade e o número reduzido da amostra do estudo.

Obviamente, por se tratar de um estudo piloto, seriam necessários outros ensaios clínicos randomizados e ensaios de tratamento TEAS crônicos para confirmar os efeitos observados.

11. CONCLUSÃO

Resumindo, os resultados sugerem que os pacientes com período de pós-operatório mais tardio possui melhor VFC. Nesses pacientes, a TEAS foi capaz de aumentar a FC, PAS e DP, mas nos pacientes mais recentemente transplantados, TEAS parece reduzir a FC, a PAS e a DP.

Apesar de os resultados apresentados neste estudo piloto serem de apenas uma sessão de TEAS, se utilizada cronicamente, poderia ser uma possível terapia complementar para estimular a redução da FC em pacientes recentemente transplantados, sendo necessário mais estudos sobre o assunto.

Um achado relevante é a ausência de efeitos colaterais pela aplicação da técnica como sinais de baixo débito, tanto de imediato à aplicação da técnica quanto num período após 48h da aplicação do procedimento, sugerindo ser um procedimento seguro para os pacientes.

12. ANEXOS

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Anexo 2 – Questionário de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Organization. WH. Cardiovascular disease: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, Switzerland 2012.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
3. Mansur AdP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99:755-61.
4. Andrade JPd, Mattos LAPE, Carvalho AC, Machado CA, Oliveira GMMd. Programa nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral às doenças cardiovasculares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;100:203-11.
5. Guimarães RM, Andrade SSCdA, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MMd, Jacques FVL. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2015;37:83-9.
6. DATASUS. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração Unidade da Federação: Ministério da Saúde. 2011; [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/c08.def>].
7. Agnetti G, Piepoli MF, Siniscalchi G, Nicolini F. New Insights in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;2015:265260.
8. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
9. Bacal F, Souza Neto JDd, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:e16-e76.
10. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:3-70.
11. Bocchi E, Marcondes-Braga F, Bacal F, Ferraz A, Albuquerque D, Rodrigues D. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;98:1-33.
12. D'Addio F, Margonato D, Pensato U, Borgese L, Potena L, Fiorina P. Novel therapeutic and diagnostic management of heart transplant patients. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(3):198-207.

13. Verani MS, Nishimura S, Mahmarian JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after orthotopic heart transplantation: response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(2):181-93.
14. Cintilografia miocárdica para estudo da inervação simpática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;86:18-20.
15. Acupuncture : review and analysis of reports on controlled clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2002.
16. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280(18):1569-75.
17. Wang XQ, Yu JL, Du ZY, Xu R, Jiang CC, Gao X. Electroacupoint stimulation for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(2):128-31.
18. Sahmeddini MA, Fazelzadeh A. Does auricular acupuncture reduce postoperative vomiting after cholecystectomy? *J Altern Complement Med*. 2008;14(10):1275-9.
19. Schwager KL, Baines DB, Meyer RJ. Acupuncture and postoperative vomiting in day-stay paediatric patients. *Anaesth Intensive Care*. 1996;24(6):674-7.
20. Chi H, Zhou WX, Wu YY, Chen TY, Ge W, Yuan L, et al. [Electroacupuncture intervention combined with general anesthesia for 80 cases of heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2014;39(1):1-6.
21. Andersson SA, Ericson T, Holmgren E, Lindqvist G. Electro-acupuncture. Effect on pain threshold measured with electrical stimulation of teeth. *Brain Res*. 1973;63:393-6.
22. Nayak S, Wenstone R, Jones A, Nolan J, Strong A, Carson J. Surface electrostimulation of acupuncture points for sedation of critically ill patients in the intensive care unit--a pilot study. *Acupunct Med*. 2008;26(1):1-7.
23. Agarwal A, Ranjan R, Dhiraaj S, Lakra A, Kumar M, Singh U. Acupressure for prevention of pre-operative anxiety: a prospective, randomised, placebo controlled study. *Anaesthesia*. 2005;60(10):978-81.
24. Syuu Y, Matsubara H, Kiyooka T, Hosogi S, Mohri S, Araki J, et al. Cardiovascular beneficial effects of electroacupuncture at Neiguan (PC-6) acupoint in anesthetized open-chest dog. *Jpn J Physiol*. 2001;51(2):231-8.
25. Yin C, Seo B, Park HJ, Cho M, Jung W, Choue R, et al. Acupuncture, a promising adjunctive therapy for essential hypertension: a double-blind, randomized, controlled trial. *Neurol Res*. 2007;29 Suppl 1:S98-103.
26. Arthur C Guyton JEH. *Tratado de Fisiologia Médica*. 13a. ed. Brasil: Elsevier/Medicinas Nacionais; 2017. 1176 p.

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
28. Gaudi EN, Klein CH, Oliveira GMMd. Proportional Mortality due to Heart Failure and Ischemic Heart Diseases in the Brazilian Regions from 2004 to 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:230-8.
29. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
30. Amaral DRd, Rossi MB, Lopes CT, Lopes JdL. Intervenções não farmacológicas para melhor qualidade de vida na insuficiência cardíaca: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70:198-209.
31. Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Ionova EO, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):627-31.
32. Sarkar S, Rastogi M, Chaudhary P, Kumar R, Arora P, Sagar V, et al. Association of rheumatic fever & rheumatic heart disease with plausible early & late-stage disease markers. *Indian J Med Res*. 2017;145(6):758-66.
33. Wu C, Singh A, Collins B, Fatima A, Qamar A, Gupta A, et al. Causes of Troponin Elevation and Associated Mortality in Young Patients. *Am J Med*. 2017.
34. Lee YZJ, Judge DP. The Role of Genetics in Peripartum Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017.
35. Mlejnek D, Krejčí J. [Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy]. *Vnitr Lek*. 2017;63(7-8):507-12.
36. Sales Junior PA, Molina I, Fonseca Murta SM, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, de Oliveira RC, et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2017.
37. Lee SJ, Kim KH, Hong SK, Hankins S. Evaluation of a Heart Transplant Candidate. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(12):133.
38. DePasquale EC, Schweiger M, Ross HJ. A contemporary review of adult heart transplantation: 2012 to 2013. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(8):775-84.
39. CHACCUR P, Dinkhuysen JJ, Nina VJdS, Abdulmassih Neto C, Arnoni AS, Souza LCBd, et al. Transplante cardíaco ortotópico pela técnica bicaval. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 1997;12:145-52.

40. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-64.
41. Awad M, Czer LS, Hou M, Golshani SS, Goltche M, De Robertis M, et al. Early Denervation and Later Reinnervation of the Heart Following Cardiac Transplantation: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
42. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(10):731-8.
43. Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *Eur Heart J*. 2017.
44. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56.
45. Roy B, Ghatak S. Métodos não-lineares para avaliar mudanças na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101:317-27.
46. Aires MdM. *Fisiologia*. 3a. ed: Rio de Janeiro; 2008.
47. Hart EC, Wallin BG, Barnes JN, Joyner MJ, Charkoudian N. Sympathetic nerve activity and peripheral vasodilator capacity in young and older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(6):H904-9.
48. Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, Wallin BG. Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J Physiol*. 2005;568(Pt 1):315-21.
49. Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res*. 2012;110(2):325-36.
50. Cristiano Mostarda ea. Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico. *Rev. bras. hipertens*2009. p. 55-60.
51. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Front Public Health*. 2017;5:240.
52. Lista AL. Differential rates of urinary noradrenalin excretion in affective disorders: utility of a short time sampling procedure. *Psychiatry Res*. 1989;30(3):253-8.
53. Pinheiro N, Couceiro R, Henriques J, Muehlsteff J, Quintal I, Goncalves L, et al. Can PPG be used for HRV analysis? *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:2945-9.

54. Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L, Hachul D. Teste de inclinação (Tilt-test): do necessário ao imprescindível. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;96:246-54.
55. Huikuri HV, Pikkujämsä SM, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996;94(2):122-5.
56. Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Comportamento do ergorreflexo na insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97:171-8.
57. Paschoal MA, Brunelli AC, Tamaki GM, Magela SS. Cardiac Autonomic Adjustments During Baroreflex Test in Obese and Non-Obese Preadolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):297-303.
58. Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186716.
59. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDd, Godoy MFd. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2009;24:205-17.
60. Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LEB, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2012;45:450-8.
61. Mika P. Tarvainen, Jukka Lipponen, Juha-Pekka Niskanen, PhLic, Ranta-aho. PO. *Kubios HRV - USER'S GUIDE*. 2017. p. 58.
62. Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Godoy MFd. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95:35-40.
63. Behbahani S, Dabanloo NJ, AM N. Ictal heart rate variability assessment with focus on secondary generalized and complex partial epileptic seizures . *Adv Biores*; 2012. p. 50–8.
64. Soares AHG, Farah BQ, Cucato GG, Bastos-Filho CJA, Christofaro DGD, Vanderlei LCM, et al. Is the algorithm used to process heart rate variability data clinically relevant? Analysis in male adolescents. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14:196-201.
65. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:865965.
66. Lambert EA, Straznicky NE, Lambert GW. A sympathetic view of human obesity. *Clin Auton Res*. 2013;23(1):9-14.

67. Silva-E-Oliveira J, Amélio PM, Abranches ILL, Damasceno DD, Furtado F. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(2):141-7.
68. Nascimento BR, Lima MM, Nunes MoC, Alencar MC, Costa HS, Pinto Filho MM, et al. Effects of exercise training on heart rate variability in Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):201-8.
69. Kohlmann Jr O, Gus M, Ribeiro AB, Vianna D, Coelho EB, Barbosa E, et al. Tratamento medicamentoso. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2010;32:29-43.
70. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007;30(5):374-9.
71. Guimarães GV, d'Avila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N, Bocchi EA. Reabilitação física no transplante de coração. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2004;10:408-11.
72. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Galès C, Sénard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60(1):27-35.
73. Ren Y, Bai L, Feng Y, Tian J, Li K. Investigation of acupoint specificity by functional connectivity analysis based on graph theory. *Neurosci Lett*. 2010;482(2):95-100.
74. Xiao LJ, Tao R. Traditional Chinese Medicine (TCM) Therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1010:261-80.
75. Jiang X. Effects of magnetic needle acupuncture on blood pressure and plasma ET-1 level in the patient of hypertension. *J Tradit Chin Med*. 2003;23(4):290-1.
76. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture--from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses*. 1995;45(3):271-81.
77. WHO. WHO standard acupuncture point locations in the Western Pacific Region. Manila: Werstern Pacific Region Office; 2008. 249 p.
78. Sato A, Sato Y, Suzuki A, Uchida S. Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Neurosci Res*. 1993;18(1):53-62.
79. Sato A, Sato Y, Suzuki A. Mechanism of the reflex inhibition of micturition contractions of the urinary bladder elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Neurosci Res*. 1992;15(3):189-98.
80. Ohsawa H, Okada K, Nishijo K, Sato Y. Neural mechanism of depressor responses of arterial pressure elicited by acupuncture-like stimulation to a hindlimb in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst*. 1995;51(1):27-35.

81. Uchida S, Kagitani F, Hotta H. Neural mechanisms of reflex inhibition of heart rate elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Auton Neurosci*. 2010;157(1-2):18-23.
82. Sato A, Sato Y, Suzuki A, Uchida S. Reflex modulation of catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve activity by acupuncture-like stimulation in anesthetized rat. *Jpn J Physiol*. 1996;46(5):411-21.
83. Melo ALSd, Gomes ELC, Ximenes VO, Montenegro EJM. The effects of different TENS frequencies applied to LU7 acupoint on cold-induced pain test. *Fisioterapia em Movimento*. 2014;27:495-503.
84. Ma D, Han JS, Diao QH, Deng GF, Ping XJ, Jin WJ, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation for the treatment of withdrawal syndrome in heroin addicts. *Pain Med*. 2015;16(5):839-48.
85. SILVÉRIO-LOPES S. Eletroacupuntura e Eletropuntura. In: (Ed.). *Analgesia por Acupuntura*. Paraná: Omnipax; 2013. p. cap. 5, p.63-80.
86. Yang L, Yang J, Wang Q, Chen M, Lu Z, Chen S, et al. Cardioprotective effects of electroacupuncture pretreatment on patients undergoing heart valve replacement surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):781-6.
87. Da Ma, Ji-Sheng Han, Quan-Heng Diao, Gui-Fa Deng, Xing-Jie Ping, Wei-Jie Jin, Liu-Zhen Wu, Cai-Lian Cui and Xiao-Dong Li. Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation for the Treatment of Withdrawal Syndrome in Heroin Addicts. *Pain Med* 2015; 16(5): 839-848. *Pain Med*. 2015;16(11):2217.
88. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of Acupuncture: Overview of Systematic Reviews. *Sci Rep*. 2017;7(1):3369.
89. Park MY, Lee JS, Jin HJ, You HS, Kim GW, Ko HC, et al. Localized argyria: troublesome side-effect of acupuncture. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017.
90. He B, Lu Z, He W, Huang B, Jiang H. Autonomic Modulation by Electrical Stimulation of the Parasympathetic Nervous System: An Emerging Intervention for Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):167-71.
91. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, Allen C, Dibble SL, Issell B, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7188-98.
92. Motlagh FE, Ibrahim F, Rashid RA, Seghatoleslam T, Habil H. Acupuncture therapy for drug addiction. *Chin Med*. 2016;11:16.
93. Xu L, Xu H, Gao W, Wang W, Zhang H, Lu DP. Treating angina pectoris by acupuncture therapy. *Acupunct Electrother Res*. 2013;38(1-2):17-35.

94. Zhang Z, Chen M, Zhang L, Wu W, Liu J, Yan J, et al. Meta-analysis of acupuncture therapy for the treatment of stable angina pectoris. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5112-20.
95. Coutaux A. Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):657-61.
96. Seo SY, Lee KB, Shin JS, Lee J, Kim MR, Ha IH, et al. Effectiveness of Acupuncture and Electroacupuncture for Chronic Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Chin Med*. 2017:1-23.
97. Lombardi F, Belletti S, Battezzati PM, Lomuscio A. Acupuncture for paroxysmal and persistent atrial fibrillation: An effective non-pharmacological tool? *World J Cardiol*. 2012;4(3):60-5.
98. Syuu Y, Matsubara H, Hosogi S, Suga H. Pressor effect of electroacupuncture on hemorrhagic hypotension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(6):R1446-52.
99. He T, Zhu W, Du SQ, Yang JW, Li F, Yang BF, et al. Neural mechanisms of acupuncture as revealed by fMRI studies. *Auton Neurosci*. 2015;190:1-9.
100. Lin JH, Shih CH, Kaphle K, Wu LS, Tseng WY, Chiu JH, et al. Acupuncture effects on cardiac functions measured by cardiac magnetic resonance imaging in a feline model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010;7(2):169-76.
101. Sahmeddini MA, Eghbal MH, Khosravi MB, Ghaffaripour S, Janatmakan F, Shokrizade S. Electro-acupuncture stimulation at acupoints reduced the severity of hypotension during anesthesia in patients undergoing liver transplantation. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012;5(1):11-4.
102. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul*. 2014;7(6):871-7.
103. Chien LW, Lin MH, Chung HY, Liu CF. Transcutaneous electrical stimulation of acupoints changes body composition and heart rate variability in postmenopausal women with obesity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:862121.
104. Li P, Tjen-A-Looi SC, Cheng L, Liu D, Painovich J, Vinjamury S, et al. Long-Lasting Reduction of Blood Pressure by Electroacupuncture in Patients with Hypertension: Randomized Controlled Trial. *Med Acupunct*. 2015;27(4):253-66.
105. Wang G, Tian Y, Jia S, Zhou W, Zhang W. Acupuncture regulates the heart rate variability. *J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(2):94-8.
106. Hideaki W, Tatsuya H, Shogo M, Naruto Y, Hideaki T, Yoichi M, et al. Effect of 100 Hz electroacupuncture on salivary immunoglobulin A and the autonomic nervous system. *Acupunct Med*. 2015;33(6):451-6.

107. Kim MS, Cho YC, Moon JH, Pak SC. A characteristic estimation of bio-signals for electro-acupuncture stimulations in human subjects. *Am J Chin Med.* 2009;37(3):505-17.
108. Sun J, Sang H, Yang C, Dong H, Lei C, Lu Y, et al. Electroacupuncture improves orthostatic tolerance in healthy individuals via improving cardiac function and activating the sympathetic system. *Europace.* 2013;15(1):127-34.
109. Imamura T, Kinugawa K, Okada I, Kato N, Fujino T, Inaba T, et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J.* 2015;56(2):180-5.
110. Wdowczyk J, Makowiec D, Dorniak K, Gruchała M. Visualization of Heart Rate Variability of Long-Term Heart Transplant Patient by Transition Networks: A Case Report. *Front Physiol.* 2016;7:79.
111. Choudhury M. Post-cardiac transplant recipient: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2017;61(9):768-74.
112. Takakura IT, Hoshi RA, Santos MA, Pivatelli FC, Nóbrega JH, Guedes DL, et al. Recurrence Plots: a New Tool for Quantification of Cardiac Autonomic Nervous System Recovery after Transplant. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(4):245-52.
113. Williams T, Tang X, Gilmore G, Gossett J, Knecht KR. Measures of and changes in heart rate variability in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2017;21(4).
114. Fadaee SB, Beetham KS, Howden EJ, Stanton T, Isbel NM, Coombes JS. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. *Redox Rep.* 2017;22(5):197-204.
115. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed.* 2009;16(2):91-7.

ANEXO 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

Análise dos efeitos da eletroestimulação transcutânea em pontos de acupuntura sobre o balanço autonômico em transplantados cardíacos.

Título Público:

Efeitos da acupuntura com eletrodos em transplantados cardíacos

Pesquisador Responsável:

Beatriz Robert Moreira

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável:

Instituto Nacional de Cardiologia

Telefones para contato:

(21) 3037-2281

Nome do voluntário:

Idade: _____ anos RG: _____ Órgão _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

RG Responsável legal: _____ Órgão: _____

Prezado (a):

O Sr. (ª) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa cujo título é “Efeitos da acupuntura com eletrodos em transplantados cardíacos”, de responsabilidade da pesquisadora **Beatriz Robert Moreira**.

Este estudo tem por objetivo investigar se a estimulação com eletrodos nos pontos de acupuntura (PC5 e PC6, localizados na região anterior do antebraço próximos ao punho) que tem influência sobre os fatores que interferem o funcionamento do coração, como sistemas que reduzem a frequência cardíaca basal em indivíduos submetidos a transplante cardíaco.

Na população em geral, os pontos estudados tem demonstrado ser capazes de aumentar a contratilidade do coração, diminuir a frequência cardíaca e estabilizar a pressão arterial.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará em prejuízo e não afetará de maneira alguma os seus

cuidados recebidos pela Instituição. Em caso de dano você terá direito a ressarcimento.

A participação neste estudo pode acarretar em pequeno risco de vermelhidão na pele no local da aplicação da corrente elétrica e um risco mínimo de ocorrer queimadura elétrica. Caso isso venha a ocorrer, o procedimento será interrompido e será ofertado o suporte necessário. Durante a estimulação, é possível que haja um desconforto no local de aplicação e será respeitada a tolerância individual.

Você não será remunerado, mas também não terá gastos para participar desta pesquisa.

Será marcada uma data para sua participação, quando você responderá a um questionário inicial para coleta de informações (idade, sexo, patologias pregressas, fatores comportamentais) e também para medidas de peso, altura, circunferência abdominal. Em seguida, será feita a estimulação por 40 minutos na região do antebraço, podendo ou não perceber suaves “choques” na pele. A realização de todos os procedimentos deve durar em torno de 2 horas.

Os dados obtidos por meio desta pesquisa serão confidenciais e não serão divulgados seus dados particulares, portanto ninguém saberá dos seus resultados individuais.

O pesquisador responsável se comprometeu a tornar públicos nos meios acadêmicos e científicos os resultados obtidos de forma consolidada sem qualquer identificação de indivíduos participantes.

Os resultados obtidos com este estudo estarão relacionados ao efeito de uma única sessão de estimulação não sendo possível, neste momento, identificar as alterações e efeitos causados pelo seu uso a longo prazo.

Portanto, mesmo no caso de encontrar resultados que possam ser classificados como benéficos, o (a) senhor (a) não receberá de forma contínua a estimulação. Os resultados desta pesquisa serão usados para outros estudos de maior duração.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma delas sua, e a outra, do pesquisador responsável / coordenador da pesquisa. Seguem os telefones e o endereço institucional da pesquisadora responsável e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, onde você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação nele, agora ou a qualquer momento.

Contatos da pesquisadora responsável: Beatriz Robert Moreira. Rua das Laranjeiras, n 374, Laranjeiras – RJ. E-mail: beatrizrobert@hotmail.com. Telefones para contato: (21) 98742-9833; (21) 3037-2281.

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com a pesquisadora responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia: Dra. Mônica Vasconcelos - telefone: (21) 3037-2307.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. Li o documento de consentimento livre e esclarecido para a extensão deste estudo. Recebi explicações sobre a natureza, finalidade e duração do estudo e sobre o que é esperado de mim. As minhas perguntas foram respondidas de forma satisfatória.
2. Concordo em participar deste estudo. Concordo em colaborar plenamente com o investigador e em informá-lo imediatamente se eu apresentar qualquer sintoma

inesperado ou não habitual durante o estudo. Notificarei ao investigador sobre qualquer outro tratamento médico ao qual eu tiver que me submeter, durante este período.

3. Informe-me ao pesquisador sobre todas as minhas doenças e medicações atuais ou anteriores e sobre qualquer consulta realizada com meu médico nos últimos meses.
4. Entendo que minha participação deste estudo é voluntária e que posso recusar a participar ou me retirar do estudo a qualquer tempo sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tenho direito. Também entendo que qualquer informação que se tornar disponível no decorrer deste estudo, que possa afetar a minha vontade de participar, me será revelada assim que possível.
5. Representantes da equipe de pesquisa, comitê de ética em pesquisa ou autoridades regulatórias nacionais e/ ou internacionais poderão desejar examinar meus registros médicos para verificar as informações neles coletadas. Ao assinar este documento, estarei autorizando a revisão dos meus registros.
6. Compreendo o que está descrito neste documento sobre até que ponto as informações confidenciais sobre minha saúde poderão ser utilizadas ou divulgadas para fins de pesquisa e para coleta de dados relacionados a este estudo. Dou meu consentimento para que as informações confidenciais sobre minha saúde sejam utilizadas e divulgadas para a condução de pesquisa através de coletas de dados conforme descrito neste documento. Também autorizo outros usos e divulgações das informações confidenciais sobre a minha saúde descrita neste documento, respeitando a minha confidencialidade.

Nome por extenso do paciente por extenso

Assinatura do paciente ou representante legal autorizado

Data: ____/____/____

Nome da testemunha imparcial por extenso, se aplicável

Assinatura da testemunha se aplicável

Data: ____/____/____

Investigador ou pessoa que conduziu a discussão do termo de consentimento livre e esclarecido:

Confirmando ter explicado pessoalmente, a natureza, finalidade, duração e os efeitos e riscos previsíveis do estudo clínico mencionado acima.

Nome do investigador por extenso

Assinatura do investigador

Data: ____/____/____

Anexo 2 – QUESTIONÁRIO DE SAÚDE

1. Identificação

Nome:		Telefone:
Data de Nascimento:		Celular:
Endereço:		
Cidade:		Estado:
Sexo: () Feminino () Masculino	E-mail:	

2. Questionário		SIM	NÃO
2.1	Goza de boa saúde no momento?		
	Caso negativo especifique:		
2.2	Você se considera uma pessoa saudável?		
2.3	Possui alguma patologia crônica? (Exemplos: Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Doença Cardiovascular, Câncer, Alterações Renais/Hepáticas, etc.). Em caso positivo, especifique:		
2.4	Faz uso de marca-passo cardíaco?		
2.5	Está fazendo algum tratamento médico?		
	Se afirmativo, qual patologia, qual tratamento?		
2.6	Já foi submetido a tratamento para câncer ou está investigando esta possibilidade?		
2.7	É fumante ativo ou passivo?		
	Em caso de ativo, quantos cigarros por dia?		
	Em caso de ex-fumante, parou há quanto tempo?		
2.8	Faz uso de alguma droga ilícita?		
2.9	Já frequentou ou frequenta lugares com muito pó, gases, tintas, produtos químicos, ruídos excessivos?		
	Em caso afirmativo especifique:		
2.10	Pratica esporte ou faz atividade física?		
	Qual (ais)? Quantos dias por semana?		
	Qual a duração de cada treino diário?		
2.11	Alimenta-se de forma saudável?		
2.12	Consome alimentos ou bebidas que contenham vitaminas C, E, carotenoides e antioxidantes? (Exemplo: Laranja, limão, uva, açaí, mamão, cenoura, acerola, caju, vinho, etc.)		
	Se sim, quantas porções por dia?		
2.13	Quantas horas você dorme por dia?		
2.14	É habitual doador de sangue?		

2.15	Realiza a ingestão de café, refrigerante ou energéticos habitualmente? Se sim, especifique qual:		
2.16	Faz uso habitual de bebidas alcoólicas?		
	Qual a frequência semanal?		
2.17	Já esteve internado em algum hospital, sem ser pela ocasião da insuficiência cardíaca e do transplante?		
	Em caso afirmativo, indique o motivo:		
2.18	Já foi submetido à alguma cirurgia além do transplante cardíaco?		
	Em caso afirmativo, indique o motivo e data:		
2.19	Tem alguma indicação atual para uma nova cirurgia?		
2.20	Faz uso habitual de algum medicamento?		
	Qual (ais):		
2.21	Possui alguma doença crônica em membros de sua família (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, doenças renais, entre outras)?		
	Em caso afirmativo, cite:		
2.22	É portador de doença hereditária ou deformidade física?		
	Em caso afirmativo, qual (ais)?		
2.23	Possui algum sinal ou sintoma (dor, febre, etc.) de origem ainda não identificada?		
	Em caso afirmativo, especifique:		