



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**NAIARA MOLINA GARCIA**

**MOBILIZAÇÃO PASSIVA GLOBAL COMO  
ESTRATÉGIA REABILITADORA NO PACIENTE  
CRÍTICO COM SEPSE NA UTI: RESPOSTAS DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA E MODULAÇÃO  
AUTÔNOMICA CARDÍACA**

**SÃO CARLOS**

**2019**

**NAIARA MOLINA GARCIA**

**MOBILIZAÇÃO PASSIVA GLOBAL COMO  
ESTRATÉGIA REABILITADORA NO PACIENTE  
CRÍTICO COM SEPSE NA UTI: RESPOSTAS DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA E MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia

Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Renata Gonçalves Mendes

**Coorientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Daniela K. Andaku Olenski

**SÃO CARLOS**

**2019**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Naiara Molina Garcia, realizada em 27/02/2019:



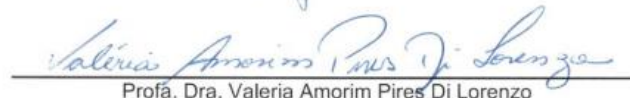
---

Prof. Dra. Renata Gonçalves Mendes  
UFSCar



---

Prof. Dra. Solange Guzilini  
UNIFESP



---

Prof. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo  
UFSCar

Dedico este trabalho a Deus que me amparou e fortaleceu nos momentos de angústia; aos meus pais Sonia e Silval, irmã Natalia e cunhado Raphael que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida; e ao meu namorado Allan que, com paciência e amor, me fez acreditar que as dificuldades são passageiras e que sem alguém por perto elas se tornam muito mais difíceis.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos  
não é senão uma gota de água no mar. Mas o  
mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

**Madre Teresa de Calcutá**

## AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar minha mente nos momentos de desespero e me fortalecer nos momentos de angústia.

Aos meus pais Sonia e Silval por serem meu exemplo de vida e meu alicerce de sustentação. Foram vocês que não mediram esforços para que eu pudesse chegar aonde cheguei.

À minha irmã Natalia, cunhado Raphael e sobrinho Murilo por serem incentivo e apoio. Espelhei-me em vocês para me tornar o que sou hoje.

Ao meu namorado Allan por todo carinho e amor. Suas palavras e atitudes não me deixaram desanimar.

À minha orientadora Renata G. Mendes pela compreensão e paciência que teve nos meus momentos de angústia. Meu sincero agradecimento por ter sido tão acolhedora (até mesmo em sua casa). Seu espírito maternal inspira e encoraja qualquer pessoa.

À minha coorientadora e amiga de trabalho Daniela K. Andaku Olenscki que me incentivou e me deu conselhos para que eu pudesse concluir essa etapa sem desanimar. Obrigada por compartilhar comigo sua sabedoria e me ajudar a terminar este trabalho.

Às minhas amigas de projeto Tamara R. Silva e Thais M. Biazon que foram parceria nos momentos de coleta e desabafos. Sem a ajuda de vocês nada disso seria possível.

Aos colegas do LACAP, em especial Alessandro Heubel, Erika Z. Kabbach e Aline Agnoletto que foram companhia nas disciplinas e compartilhamento de informações e ajuda.

Aos meus amigos de trabalho Cláudia N. Paiva, Renata P. Basso Vanelli, Mariana V. Batistão e Fabiano M. Souza pela compreensão e incentivo nos momentos que precisei me ausentar das escalas para comparecer nas disciplinas e a disponibilidade de trocas de horário. Juntos somos mais fortes!

Ao Conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico – CNPq por ter proporcionado apoio financeiro para o desenvolvimento deste projeto científico (Projeto Universal N° 428073/2016-6).

Ao Dr. José Carlos Bonjorno Jr., que autorizou e disponibilizou toda a ajuda para que as coletas na Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos acontecessem e o trabalho fosse concluído.

À equipe médica e de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos pela paciência, colaboração e disponibilidade.

A todos os pacientes e familiares que aceitaram participar desse estudo. Toda admiração e gratidão por essa atitude. Sem ela, nada disso seria possível!

Aos membros da banca avaliadora, tanto do exame de qualificação como da defesa, que possibilitaram o meu enriquecimento e aprimoramento profissional.

A todos aqueles que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

**Muito obrigada!**

## SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xii
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	14
ESTUDO.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	22
2. METODOLOGIA.....	24
2.1. Desenho do estudo.....	24
2.2. Pacientes e aspectos éticos.....	24
2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	25
2.4. Procedimentos experimentais.....	26
2.5. Mobilização precoce: protocolo de mobilização passiva.....	27
2.6. Registo e análise da Frequência Cardíaca (FC).....	28
2.7. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	29
2.8. Análise estatística.....	30
3. RESULTADOS.....	31
3.1. Características dos pacientes.....	31
3.2. Frequência Cardíaca.....	33
3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	35
4. DISCUSSÃO.....	38
5. CONCLUSÃO.....	43
6. REFERÊNCIAS.....	44



## RESUMO

**Introdução:** A patogênese da sepse envolve prejuízos na modulação autonômica cardíaca (MAC) e conseqüentemente na frequência cardíaca (FC). O exercício físico é um estímulo capaz de promover respostas nestas variáveis, porém, é escasso o conhecimento sobre os efeitos agudos da mobilização passiva (MP) de diferentes grupamentos articulares sobre a FC e MAC em pacientes com sepse. **Objetivos:** Investigar as respostas na FC e MAC frente a MP de diferentes grupamentos de articulações em pacientes com sepse e evidenciar se há associações entre MAC, perfil inflamatório e fatores relacionados ao diagnóstico da sepse. **Métodos:** Dezesesseis pacientes ( $58 \pm 9$  anos) com sepse foram submetidos a um protocolo global de MP envolvendo articulações do tornozelo, joelho/quadril, punho, cotovelo e ombro (3 séries de 10 repetições e duração  $\approx 15$  min). A FC e os intervalos RR foram registrados por um cardiofrequencímetro Polar S810i® e realizadas as análises de interesse: (1) pré mobilização: FC e MAC antes do protocolo global (1 e 10 min, respectivamente); e FC antes da MP de cada grupamento; (2) durante a mobilização: FC pico em cada um dos grupamentos e MAC (durante toda a MP); (3) após mobilização: FC e MAC após protocolo global (1 e 7 min, respectivamente) e FC de recuperação dos diferentes grupamentos. Os índices média RR, rMSSD, BF, AF, BF/AF e SampEn da variabilidade da frequência cardíaca foram considerados para a análise da MAC. **Resultados:** O estímulo da MP não resultou em alterações significativas na FC independente do grupamento articular envolvido - tornozelo ( $p=0,91$ ); joelho/quadril ( $p=0,47$ ); punho ( $p=0,90$ ); cotovelo ( $p=0,43$ ); e ombro ( $p=0,48$ ). Em relação a MAC, foi observada redução de SampEn ( $p=0,006$ ) durante a MP comparado ao pré MP e aumento após MP comparado ao exercício. Foram observadas correlações significativas da MAC com: proteína C-reativa (SampEn:  $r=-0,57$ ); leucócitos (BF repouso:  $r=0,64$  e BF durante:  $r=0,56$ ) e  $PaO_2/FiO_2$  (SampEn:  $r=0,67$ ). **Conclusão:** Independente do grupamento articular envolvido, a aplicação da MP em pacientes com sepse não resultou em alterações na FC, porém, resultou em respostas autonômicas cardíacas frente a MP global. Há relações entre prejuízo do perfil inflamatório com pior MAC, bem como entre a melhor oxigenação e melhor MAC.

**Palavras-chave:** sepse, disfunção autonômica, variabilidade da frequência cardíaca, mobilização precoce.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pathogenesis of sepsis causes loss of cardiac autonomic modulation (CAM) and consequently in heart rate (HR). Physical exercise could be able to promote good responses in these variables, however, few information is available in the literature about the acute effects of passive mobilization (PM) of different joint groups on HR and CAM in patients with sepsis. **Objectives:** To investigate the HR and CAM responses to patients with sepsis submitted to PM of different joint groups. To identify if there is some connection between CAM, inflammatory profile and factors related to the diagnosis of sepsis. **Method:** Sixteen patients ( $58 \pm 9$  years) with sepsis submitted to a global protocol of PM involving ankle, knee/hip, fist, elbow and shoulder joints (3 sets of 10 repetitions, with a total duration of  $\approx 15$  min). HR and the RR intervals were recorded by a Polar S810i® cardio-frequency meter and the following analysis was performed: (1) pre-mobilization: HR and CAM measurements before the global protocol (1 and 10 minutes, respectively); and HR before the PM of each grouping; (2) during the mobilization: HR peak measurement for each joint groups and CAM throughout the PM procedure); (3) after mobilization: HR and CAM measurements after global protocol (1 and 7 minutes, respectively) and HR recovery for different joint groups. The RR, rMSSD, LF, HF, LF/HF and SampEn variables were considered for CAM analysis. **Results:** the PM procedure did not imply significant changes in the HR index, regardless of the joint group analyzed [ankle ( $p = 0.91$ ); knee/hip ( $p=0.47$ ); fist ( $p=0.90$ ); elbow ( $p=0.43$ ); and shoulder ( $p=0.48$ )]. Concerning to CAM, a reduction of SampEn ( $p=0.006$ ) was observed during PM procedure when compared to pre-PM and increased after PM when compared to exercise. Significant CAM correlations were observed with: C-reactive protein (SampEn:  $r=-0.57$ ); leukocytes (LF rest:  $r=0.64$  and LF during:  $r=0.56$ ) and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (SampEn:  $r=0.67$ ). **Conclusion:** Regardless of the joint group in analysis, the application of PM procedure in patients with sepsis did not imply significant changes in their HR index. However, it induced cardiac autonomic responses when submitted to a global PM. There are connections between increase of inflammatory profile with worse MAC, as well as between better oxygenation and a better MAC.

**Keywords:** sepsis, autonomic dysfunction, heart rate variability, early mobilization.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Esquema do protocolo de mobilização precoce aplicado.....	27
<b>Figura 2.</b> Esquema de análise da FC e VFC nos diferentes momentos do protocolo de mobilização aplicado.....	30
<b>Figura 3.</b> Comportamento da frequência cardíaca (FC) durante a mobilização passiva dos diferentes grupamentos de articulações nos pacientes com sepse.....	33
<b>Figura 4.</b> Frequência cardíaca do pico do exercício e frequência cardíaca de recuperação após mobilização passiva de diferentes grupamentos de articulações nos pacientes com sepse.....	34
<b>Figura 5.</b> Comparação entre frequência cardíaca pré mobilização global, frequência cardíaca durante todo o protocolo e frequência cardíaca após mobilização global de pacientes com sepse.....	35
<b>Figura 6.</b> Modulação autonômica cardíaca ao estímulo de mobilização passiva em paciente com sepse.....	36
<b>Figura 7.</b> Gráfico de dispersão da análise entre perfil inflamatório e SampEn durante o exercício em pacientes com sepse.....	37
<b>Figura 8.</b> Gráficos de dispersão das análises entre perfil infeccioso e variáveis da VFC no repouso e durante o exercício em pacientes com sepse.....	38
<b>Figura 9.</b> Gráfico de dispersão da análise entre o índice de oxigenação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> e SampEn no repouso em pacientes com sepse.....	38

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> SOFA Escore.....	25
<b>Tabela 2.</b> Caracterização dos pacientes do estudo.....	32

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AF:** Alta frequência;

**APACHE II:** sistema de classificação II de fisiologia aguda e doenças crônicas;

**BF:** Baixa frequência;

**BF/AF:** relação baixa frequência/alta frequência;

**BT:** Bilirrubina total;

**DP:** Duplo produto;

**DVA:** Droga vasoativa;

**ECG:** Eletrocardiograma;

**FC:** Frequência cardíaca;

**FC\_durante:** FC durante todo o protocolo de exercícios;

**FC<sub>repi</sub>:** média dos batimentos cardíacos dos últimos 60 segundos do período de repouso;

**FC<sub>rec1</sub>:** média dos batimentos cardíacos do 1º minuto de recuperação pós-exercício.

**FiO<sub>2</sub>:** Fração inspirada de oxigênio;

**FR:** Frequência respiratória;

**ILAS:** Instituto Latino-Americano de Sepse;

**IL-1:** Interleucina 1;

**IL-6:** Interleucina 6;

**IL-18:** Interleucina 18;

**IMC:** Índice de massa corpórea;

**MMSS:** Membros superiores;

**MMII:** Membros inferiores;

**PAD:** Pressão arterial diastólica;

**PAM:** Pressão arterial média;

**PAS:** Pressão arterial sistólica;

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** Relação da pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio;

**PCR:** Proteína C-reativa;

**PEEP:** Pressão positiva expiratória ao final da expiração;

**rMSSD:** Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes;

**SampEn:** Entropia da amostra;

**SNA:** Sistema Nervoso Autônomo;

**SNS:** Sistema Nervoso Simpático;

**SNPS:** Sistema Nervoso Parassimpático;

**SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment*;

**SpO<sub>2</sub>:** Saturação periférica de oxigênio;

**TCLE:** Termo de consentimento livre e esclarecido

**tNf $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral alfa;

**UTI:** Unidade de terapia intensiva;

**VFC:** Variabilidade da frequência cardíaca;

**VMI:** Ventilação mecânica não invasiva.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

---

De acordo com o Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico, a sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta imprópria do hospedeiro à infecção. Para sua determinação, é necessário que haja suspeita ou certeza de infecção e aumento agudo  $\geq 2$  pontos no *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA) que envolve dados de função renal, oxigenação, pressão arterial, entre outras, representando o nível de comprometimento da disfunção orgânica (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016).

A sepse representa um dos principais problemas de saúde pública no mundo e é a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva (UTI) (Torio, 2011). Um estudo conduzido pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) (2015) mostrou que, no Brasil, 30% dos leitos de UTI estão ocupados por pacientes com sepse. Taniguchi et al. (2014) revelaram que 12,9% de todas as mortes no Brasil ocorridas entre 2002 e 2010 foram relacionadas à sepse. Adicionalmente, estas altas taxas de admissão e morte por sepse na UTI estão associadas a altos custos; Sogayar et al. (2008) mostraram um custo médio de 9.632 dólares por paciente em estudo realizado em 21 UTIs brasileiras em hospitais privados e públicos.

Dentre as anormalidades ocorridas na sepse identifica-se um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA), que entre outras funções é modulador do sistema cardiovascular por meio de seus ramos de nervos aferentes e eferentes ao coração (Brown et al., 2013; Gonçalves, 2014). As terminações simpáticas inervam todo o miocárdio enquanto que as parassimpáticas enviam informações ao nodo sinusal, ao miocárdio atrial e ao nodo atrioventricular. A influência do SNA sobre o coração depende da informação dos barorreceptores e quimiorreceptores e de modificações fisiológicas como o controle da respiração, circulação do sangue, temperatura corporal e digestão (Irigoyen et al., 2001; Vanderlei et al., 2009).

No sistema cardiovascular, a partir das informações aferentes, as respostas das vias simpáticas e parassimpáticas modulam a frequência cardíaca (FC), adaptando-se às diferentes necessidades do indivíduo. O aumento da FC é consequência da maior ativação da via simpática e/ou da menor atividade parassimpática (inibição vagal), enquanto que a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal. Portanto, alterações na FC indicarão a habilidade do coração em responder a estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, o exercício físico, o estresse mental, as alterações hemodinâmicas e metabólicas e

ortostatismo, bem como, em compensar distúrbios induzidos por doenças (Vanderlei et al., 2009).

No contexto da sepse, tem-se que, durante o curso da doença, ocorre ativação precoce do sistema nervoso simpático (SNS), com produção e liberação intensificada dos seus principais mediadores: adrenalina e noradrenalina. Annane et al. (1999) mostraram que durante o choque séptico há ativação inapropriada do SNS, levando ao aumento das catecolaminas circulantes e prejudicando a modulação simpática do coração e dos vasos, caracterizando uma redução do espectro de variação da FC. Além disso, Gonçalves (2014) mostrou que o SNS parece induzir depressão da imunidade inata e adquirida, além de prolongar a resposta inflamatória devido à redução da capacidade de *clearance* bacteriano. Em contrapartida, quanto ao impacto do sistema nervoso parassimpático (SNPS), o mesmo autor revelou uma ação moduladora da resposta inflamatória, evidenciando que a estimulação de macrófagos com acetilcolina inibe a produção de várias citocinas pró-inflamatórias - fator de necrose tumoral alfa (tNF $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 18 (IL-18) e que a estimulação do nervo vago é capaz de reduzir a produção de citocinas inflamatórias em pacientes com sepse (Gonçalves, 2014).

Diante do pressuposto de desequilíbrio autonômico cardiovascular desse grupo de indivíduos, a análise dessa função em diferentes vertentes pode ser interessante e trazer novas evidências que favoreçam o manejo destes pacientes. Assim, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) compreende uma medida não invasiva, utilizada para identificar a modulação do SNA em indivíduos saudáveis e portadores de doenças e trata-se de uma análise das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), que estão sob influência do SNA no nodo sinusal (*Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*, 1996).

Há conhecimento de que a VFC pode apresentar mudanças nos seus padrões, dependendo do comprometimento de saúde, identificando que, em condições de repouso, indivíduos com maiores valores dos índices de VFC, apresentam resposta autonômica mais eficiente. Ao contrário, sujeitos com mau funcionamento autonômico apresentarão VFC reduzida, indicando funcionamento fisiológico prejudicado nesta ótica autonômica (Pumprla et al., 2002; Vanderlei et al., 2009; Michael et al., 2017).

Compreende-se que a capacidade de variar a FC em função de estímulos externos é um importante papel fisiológico na vida diária, mesmo em situações mais simples como as mudanças posturais ou nas situações de esforço físico. Assim, fica evidente que diversas



condições respondem com alterações na modulação do SNA como forma de manutenção da homeostase.

Vidigal et al. (2016) identificaram respostas do SNA à mudança postural e que estas se intensificaram quando associada a uma manobra respiratória em indivíduos saudáveis. Reis et al. (2010) avaliaram indivíduos com doença pulmonar e cardíaca e constataram alterações autonômicas da FC, com modulação parassimpática reduzida comparada aos indivíduos controle tanto em repouso quanto diante de um estímulo estressor.

Outro estudo, conduzido por Almeida et al. (2017), avaliou a resposta da modulação autonômica, comparando a aplicação da eletroestimulação e da mobilização precoce em pacientes após cirurgia cardíaca. O estímulo da mobilização precoce consistiu em mobilização articular passiva de membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII) e não gerou alterações autonômicas significativas, ocorrendo somente aumento da atividade simpática em consequência do procedimento cirúrgico.

Somado ao exposto sobre as respostas do SNA aos diversos estímulos estressores e às alterações na modulação autonômica já observadas na sepse, é pertinente discutir as repercussões da aplicação da mobilização precoce no SNA e nas respostas cardiovasculares nessa população. Assim, é de se pensar que a FC, sinal fisiológico regulado pelo SNA, é uma variável de fácil acesso ao fisioterapeuta e amplamente utilizada para a prescrição e controle da intensidade de exercício físico, sendo que o conhecimento dessa variável bem como de suas influências autonômicas pode acrescentar informações que contribuirão com a área de reabilitação nos diferentes contextos e cenários de atuação. A análise das respostas da FC e VFC durante o exercício físico em pacientes graves é ainda pouco explorada no ambiente hospitalar.

Levando em consideração o contexto da intervenção fisioterapêutica em pacientes críticos, a mobilização precoce é definida como atividade física suficiente, capaz de provocar efeitos fisiológicos agudos, aumentando a ventilação, a perfusão, circulação central e periférica e o metabolismo muscular, sendo aplicada nos primeiros 2 a 5 dias de doença ou lesão grave (Cameron et al., 2015). Esta pode prevenir síndromes de fraqueza e perda de massa muscular, reduzir a duração da ventilação mecânica invasiva (VMI) e os níveis de IL-6, bem como reduzir o tempo de permanência hospitalar com melhora da qualidade de vida geral (Martin et al., 2005; Kayambu et al., 2011; Amidei e Sole, 2013; Hodgson et al., 2013; Clark et al., 2013; Stiller, 2013).

Ao contrário, já se tem documentado que o repouso e a inatividade geram consequências negativas. O impacto da imobilidade no paciente pode abranger o declínio de

capacidade funcional, debilidade musculoesquelética e de coordenação, retardo no desmame da VMI e internação prolongada (Morris, 2007; Stiller, 2013; Younis et al., 2015).

A mobilização do tipo passiva trata-se de um procedimento rotineiro realizado pelo fisioterapeuta como objetivo de manter as amplitudes de movimentos e flexibilidade, e reduzir o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Sabe-se que o estresse mecânico causado pelo movimento de membros pode influenciar as variáveis hemodinâmicas sendo que a ativação dos mecanorreceptores pode resultar em ajustes cardiovasculares por meio da inibição da modulação parassimpática e ativação simpática. Portanto, a mobilização passiva pode proporcionar benefícios imediatos para pacientes gravemente doentes que ainda não são capazes de realizar ativamente (Gladwell et al., 2005; Freitas et al., 2012; Pires-Neto et al., 2013; Younis et al., 2015).

Partindo-se do exposto, é plausível a ideia de se tentar compreender as repercussões ou respostas da aplicação da intervenção fisioterapêutica na regulação do SNA e nas respostas cardiovasculares durante a sepse, visto que trata-se de uma doença que induz profundas alterações no SNA e que o exercício físico é um importante estímulo estressor ao sistema cardiovascular e ferramenta importante da reabilitação. Além disso, poucos estudos compararam as respostas da FC frente à mobilização de diferentes articulações (Freitas et al., 2012; Farinatti et al., 2011), o que infere magnitude maior de resposta frente a mobilização de grupamentos articulares maiores; o presente estudo teve como intuito evidenciar se grupamentos de articulações joelho/quadril e ombro, apresentariam respostas distintas das encontradas nos grupamentos menores (tornozelo, punho e cotovelo) em pacientes com sepse. Essas informações poderiam contribuir para a literatura científica no cuidado de pacientes críticos.

Conforme já exposto, alguns estudos documentaram os benefícios da mobilização precoce no paciente crítico (Martin et al., 2005; Kayambu et al., 2011; Amidei e Sole, 2013; Hodgson et al., 2013; Clark et al., 2013; Stiller, 2013), porém não é do nosso conhecimento a existência de estudos que investigaram as repercussões da mobilização passiva envolvendo diferentes grupamentos de articulação (tornozelo, joelho/quadril, punho, cotovelo e ombro) na FC e na modulação autonômica cardíaca em pacientes com sepse. Assim, mediante esta revisão bibliográfica e justificativa, surgiu a motivação científica que resultou na elaboração do estudo intitulado: **“Mobilização passiva global como estratégia reabilitadora no paciente crítico com sepse na UTI: Respostas da frequência cardíaca e modulação autonômica cardíaca”**.

### Referências Bibliográficas – Contextualização

ALMEIDA, T. C.; AMBROZIN, A. R. P. Efeitos da eletroestimulação e da mobilização precoce no controle autonômico cardíaco de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2017.

AMIDEI, C.; SOLE, M. L. Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. **American Journal of Critical Care**, Jul; 22(4):337-48, 2013.

ANNANE, D.; TRABOLD, F.; SHARSHAR, T.; JARRIN, I.; BLANC, A. S.; RAPHAEL, J. C. et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. **Am J Respir Crit Care Med**, 160:458–465, 1999.

BROWN, S. M.; TATE, Q.; JONES, J. P.; KNOX, D.; KUTTLER, K. G.; LANSPA, M. et al. Initial fractal exponent of heart-rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. **J Crit Care**. December ; 28(6), 2013.

CAMERON, S.; BALL, I.; CEPINSKAS, G.; CHOONG, K.; DOHERTY, T.J.; ELLIS, C. G. et al. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. **J Crit Care**, Aug; 30(4):664-72, 2015.

CLARK, D. E.; LOWMAN, J. D.; GRIFFIN, R. L.; MATTHEWS, H. M.; REIFF, D. A. Effectiveness of an Early Mobilization Protocol in a Trauma and Burns Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. **Physical Therapy**, Feb; 93(2):186-96, 2013.

FARINATTI, P. T.; SOARES, P. P.; MONTEIRO, W. D.; DUARTE, A. F.; CASTRO, L. A. Cardiovascular responses to passive static flexibility exercises are influenced by the stretched muscle mass and the Valsalva maneuver. **Clinics (Sao Paulo)**, 66(3):459-64, 2011.

FREITAS, E. R. F. S.; BERSI, R. S. S.; KUROMOTO, M. Y.; SLEMBARSKI, S. C.; SATO, A. P. A.; CARVALHO, M. Q. Efeitos da mobilização passiva nas respostas hemodinâmicas agudas em pacientes sob ventilação mecânica. **Rev Bras Ter Intensiva**, 24(1):72-78, 2012.

GLADWELL, V. F.; FLETCHER, J.; PATEL, N.; ELVIDGE, L. J.; LLOYD, D.; CHOWDHARY, S. et al. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **J Physiol.**, 567(Pt 2):713-21, 2005.

GONÇALVES, João. A influência do sistema nervoso autônomo na resposta inflamatória da sepsis. **Arquivos de Medicina**, 28[1]:8-17, 2014.

HODGSON, C. L.; BERNEY, S.; HARROLD, M.; SAXENA, M.; BELLOMO, R. Clinical review: Early patient mobilization in the ICU. **Critical Care**, Feb 28;17(1):207, 2013.

Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública. Brasília: CFM, 90 p. ISBN 978-85-87077-40-0, 2015.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, 8: 55-62, 2001.

KAYAMBU, G.; BOOTS, R. J.; PARATZ, J. D. Early rehabilitation in sepsis: a prospective randomized controlled trial investigating functional and physiological outcomes Thei-PERFOM Trial (Protocol Article). **BMC Anesthesiology**, Oct 31;11:21, 2011.

MARTIN, U. J.; HINCAPIE, L.; NIMCHUK, M.; GAUGHAN, J.; CRINER, G. J. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. **Crit. Care Med.**, Oct; 33(10):2259-65, 2005.

MICHAEL, S.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals: A Review. **Front Physiol.**, May 29; 8:301, 2017

MORRIS, P. E.; GOAD, A.; THOMPSON, C.; TAYLOR, K.; HARRY, B.; PASSMORE, L. et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. **Crit Care Med**, Aug; 36(8): 2238-43, 2008.

PIRES-NETO, R. C.; KAWAGUCHI, Y. M. F.; HIROTA, A. S.; FU, C.; TANAKA, C. et al. Very Early Passive Cycling Exercise in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: Physiological and Safety Aspects - A Case Series. **PLoS ONE**, 8(9), 2013.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol**, Jul;84(1):1-14, 2002.

REIS, M. S.; DEUS, A.P.; SIMÕES, R.P.; ANICETO, I. A. V.; CATAI, A. M.; BORGHI-SILVA, A. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória, **Rev Bras Fisioter**, v. 14, n. 2, p. 106-13, mar./abr., 2010.

SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J.; BRUNKHORST, F. M.; REA, T. D.; SCHERAG, A. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**. Feb 23; 315(8):762-74, 2016.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Feb 23; 315(8):801-10, 2016.

SOGAYAR, A. M. C.; MACHADO, F. R.; REA-NETO, A.; DORNAS, A.; GRION, C. M. C.; LOBO, S. M. A. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmaco economics**, 26:425–434, 2008.

STILLER, Kath. Physiotherapy in intensive care. An updated systematic review. **Chest**, Sep; 144(3):825-847, 2013.

TANIGUCHI1, L. U.; BIERRENBACH, A. L.; TOSCANO, C. M.; SCHETTINO, G. P. P.; AZEVEDO, L. C. P. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. **Critical Care**, 18:608, 2014.

Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, **European Heart Journal**, 17, 354–381, 1996.

TORIO, C. M.; ANDREWS, R. M. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer. **Agency for Health care Research and Quality (AHRQ)**, 2011.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 24(2): 205-217, 2009.

VIDIGAL, G. A. P.; TAVARES, B.S.; GARNER, D. M.; PORTO, A. A.; ABREU, L. C.; FERREIRA, C. et al. Slow breathing influences cardiac autonomic responses to postural maneuver: Slow breathing and HRV. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 23, May, Pages 14-20, 2016.

YOUNIS, G. A.; AHMED, S. E. S. Effectiveness of Passive Range of Motion Exercises on Hemodynamic parameters and Behavioral pain Intensity among Adult Mechanically Ventilated Patients, **IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)**, v. 4, Nov. - Dec., PP 47-59, 2015.

**Mobilização passiva global como estratégia reabilitadora no paciente crítico com sepse na UTI: Respostas da frequência cardíaca e modulação autonômica cardíaca.**

*Global passive mobilization as a rehabilitation strategy in critically ill patients with sepsis in ICU: Heart rate and cardiac autonomic modulation responses.*

Artigo submetido à revista *Clinical Rehabilitation* (QA1, fator de impacto: 2.823) (Anexo 1 – Carta de submissão).

## 1. Introdução

A sepse é definida como uma resposta sistêmica e deletéria do indivíduo secundária a uma infecção grave. Trata-se de um grande problema de saúde afetando milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano. O cuidado emergente e precoce com esta população reduz os riscos de mortalidade e os custos em saúde (Dellinger et al., 2013).

Sabe-se que a atuação integrada dos componentes do sistema nervoso autônomo (SNA) – simpático e parassimpático –, age como moduladora da frequência cardíaca (FC), sendo que diferentes fatores estressores, como o exercício físico, a mudança postural, entre outros, podem gerar repercussões sobre a FC (Vanderlei et al., 2009; Silva et al., 2014).

Nos pacientes com sepse, há um prejuízo autonômico, com ativação inapropriada do sistema nervoso simpático (SNS) e produção desequilibrada de catecolaminas circulantes, como adrenalina e noradrenalina (Annane et al., 1999). Ademais, o SNS induz depressão da imunidade do organismo, por meio da redução do transporte bacteriano, prolongando a resposta inflamatória (Gonçalves, 2014).

Uma técnica não invasiva muito utilizada para avaliação da modulação do SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), pois determina a variação do período entre batimentos cardíacos consecutivos ao longo do tempo, os intervalos R-R, que estão sob influência do SNA sobre o nodo sinusal. Alguns métodos específicos podem ser utilizados para esta análise como os métodos lineares, que englobam os domínios do tempo e da frequência e os métodos não-lineares, tendo em vista a dinâmica complexa dos organismos biológicos (Vanderlei et al., 2009; Ferreira et al., 2010; Silva et al., 2014).

Além do comprometimento na modulação autonômica cardíaca, os pacientes com sepse apresentam piora significativa no domínio físico, resultante do imobilismo, bem como no cognitivo (Iwashyna et al., 2010). Destaca-se que diversas condutas da rotina na unidade de terapia intensiva (UTI) favorecem a imobilização no leito, como a administração de sedativos e analgésicos. Esta inatividade física aumenta o risco de fraqueza muscular, delírio e ventilação mecânica invasiva (VMI) prolongada, que podem persistir anos após a alta hospitalar (Nydhal et al., 2017).

Por outro lado, a intervenção física precoce em UTI resulta em diversos benefícios como redução na fraqueza muscular e perda de massa muscular, redução do tempo de VMI e internação hospitalar, melhorando a qualidade de vida e os desfechos funcionais (Martin et al., 2005; Kayambu et al., 2011; Amidei e Sole, 2013; Hodgson et al., 2013; Clark et al., 2013; Stiller, 2013); além de sua aplicação ser viável e segura em se tratando de parâmetros respiratórios, cardiovasculares, neurológicos, segurança com tubos e acessos, entre outros

(Bailey et al., 2007; Hodgson et al., 2014; Sricharoenchai et al., 2014; Hashem et al., 2016; Nydahl et al., 2017).

Principalmente na fase inicial da doença e internação, os pacientes sob efeito de sedação profunda e analgésicos, não são capazes de seguir comandos, sendo necessária a intervenção física com mobilização passiva. Neste cenário, esta é uma alternativa para preservar a mobilidade articular e comprimento muscular, atenuar a atrofia muscular e reduzir os níveis de citocinas inflamatórias, entre outros benefícios (Griffiths et al., 1995; Wiles et al., 2010; Amidei et al., 2013; Younis et al., 2015).

Em pacientes criticamente enfermos, os potenciais benefícios do exercício são conhecidos, entretanto, os mecanismos e respostas fisiológicas principalmente considerando a mobilização passiva em pacientes com sepse na UTI ainda não foram muito bem explorados. O estresse mecânico causado pelo movimento de membros pode influenciar as variáveis hemodinâmicas sendo que a ativação dos mecanorreceptores pode resultar em ajustes cardiovasculares por meio da inibição da modulação parassimpática e ativação simpática (Gladwell et al., 2005; Freitas et al., 2012; Pires-Neto et al., 2013; Younis et al., 2015).

Entretanto, os ajustes da FC, neste tipo de estímulo, podem não significar alterações relevantes no ponto de vista clínico. Freitas et al. (2012) avaliaram as repercussões cardiovasculares da mobilização passiva em pacientes críticos sob VMI e evidenciaram aumento da FC e do duplo produto (DP) após a intervenção, porém afirmaram que estas alterações não apresentaram importância clínica. Além disso, compararam a repercussão da mobilização em membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), não encontrando diferenças nas variáveis fisiológicas entre os exercícios dos diferentes grupos articulares. Adicionalmente, Farinatti et al. (2011) observaram, em uma população de indivíduos saudáveis, aumento da FC ao realizar alongamento passivo do movimento de flexão do quadril em comparação à dorsiflexão do tornozelo.

Poucos estudos se ativeram ao objetivo de comparar as respostas em diferentes articulações, portanto, é plausível a ideia de também se conhecer o efeito da mobilização passiva sobre a FC em diferentes grupamentos articulares, evidenciando se grupamentos de articulações maiores, por exemplo, joelho/quadril e ombro, apresentariam respostas distintas das encontradas nos grupamentos menores (tornozelo, punho e cotovelo). Essas informações poderiam representar um avanço no cuidado deste paciente.

Diante do exposto sobre os potenciais benefícios e segurança da mobilização passiva em pacientes críticos, e por outro lado, o desequilíbrio autonômico induzido pela sepse, é importante se tentar compreender as repercussões ou respostas da aplicação da intervenção



fisioterapêutica passiva na modulação autonômica cardíaca e respostas cardiovasculares na sepse, visto que o exercício físico é um importante estímulo estressor ao sistema cardiovascular.

Sendo assim, os objetivos deste estudo foram investigar as respostas agudas da FC e da modulação autonômica cardíaca frente a um protocolo de mobilização passiva de diferentes grupamentos articulares em pacientes com sepse. Ademais, verificar a existência de correlações entre a modulação autonômica e perfil inflamatório/infeccioso em pacientes sépticos e variáveis clínicas relacionadas ao diagnóstico da sepse. A nossa hipótese é que pela característica do estímulo aplicado de mobilização passiva não há alteração significativa da FC e da VFC, independente do grupamento articular envolvido. Além disso, hipotetizamos que há relação entre perfil inflamatório/infeccioso e componentes do SOFA com a modulação autonômica cardíaca.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Desenho do Estudo**

Estudo prospectivo intervencional.

### **2.2 Pacientes e Aspectos Éticos**

Participaram do estudo 16 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de sepse de acordo com o Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico (Singer et al., 2016). Para avaliação da disfunção orgânica do indivíduo foi utilizado o *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA), que envolve parâmetros laboratoriais como: níveis de plaquetas, bilirrubina total (BT), creatinina e débito urinário; índice de  $PaO_2/FiO_2$ ; pressão arterial média associada ou não ao uso de drogas vasoativas e nível de consciência através da escala de coma de Glasgow. O diagnóstico foi realizado por meio da pontuação no  $SOFA \geq 2$ . A tabela 1 demonstra o SOFA score.

Como os pacientes não eram capazes de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os responsáveis foram informados e orientados a respeito dos procedimentos e métodos a que os pacientes seriam submetidos, bem como quanto ao sigilo dos dados coletados e a preservação das identidades. Após os esclarecimentos, os responsáveis assinaram o TCLE, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em

Seres Humanos da UFSCar (nº 2.363.397) (Anexo 2 – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa).

**Tabela 1: SOFA Escore**

Sistema	Escore				
	0	1	2	3	4
<b>Respiração</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 com suporte respiratório	< 100 com suporte respiratório
<b>Coagulação</b>					
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /µL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina, mg/dL	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12
<b>Cardiovascular</b>					
	PAM ≥ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5,1 – 15 ou Epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1
<b>Sistema Nervoso Central</b>					
Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Renal</b>					
Creatinina, mg/dL	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5
Débito urinário mL/d				< 500	< 200

Abreviaturas: PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; PAM: pressão arterial média. Adaptado de Singer et al. (2016).

### 2.3 Critérios de Inclusão e Não Inclusão

Foram admitidos para o estudo, indivíduos de idade entre 18 e 70 anos, com diagnóstico clínico de sepse/choque séptico nas primeiras 24-48 horas de instalação da doença e que estavam sob VMI e escala de coma de Glasgow de 3 a 5 ou Ramsay de 4 a 6. Além disso, no momento da avaliação, os pacientes deveriam apresentar: temperatura controlada (entre 36,5 e 37,5°C), pressão arterial estável (>100 e <150 de pressão arterial sistólica e >60 e <100 para a pressão arterial diastólica), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) maior que 90%, frequência respiratória (FR) menor que 25 respirações por minuto, FC maior que 60 e menor que 140 batimentos por minuto (Stiller, 2004; Kayambu et al., 2011; Dantas et al., 2012; Harris et al., 2014).

Os critérios de não inclusão compreenderam presença de arritmias persistentes como fibrilação atrial, bloqueio atrio-ventricular pré existente ou taquicardia ventricular, infarto agudo do miocárdio recente (<6 meses), portadores de marcapasso, disfunções neuromusculares crônicas decorrentes de acidente vascular encefálico, traumatismo crânio-encefálico, traumatismo raquimedular ou doenças neuromusculares, índice de massa corporal (IMC) maior que 40, neoplasia em tratamento quimioterápico, gestantes e fratura não consolidada ou amputação que impossibilitava a mobilização.

## 2.4 Procedimentos experimentais

Os procedimentos experimentais foram realizados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. No dia da realização dos protocolos, todos os equipamentos e utensílios foram preparados e higienizados antes e após os procedimentos e foram observadas as condições relacionadas ao estado de saúde dos participantes e condições de inclusão. Além disso, durante a realização do protocolo, havia um médico à disposição para atender eventuais intercorrências.

Todos os participantes estavam monitorizados e assistidos por monitor multiparamétrico com módulo de eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso e pressão arterial. As informações demográficas, dados clínicos, tempo de internação hospitalar, tempo de VMI e medicações foram registrados em formulário apropriado conforme dados obtidos em prontuário ( Anexo 3 – Formulário). Adicionalmente, os exames laboratoriais, tais como, hemograma completo, nível de lactato sérico, creatinina, bilirrubina total e proteína C-reativa (PCR) foram realizados como rotina nestes pacientes, no mesmo dia de realização da avaliação.

Para análise do impacto da mobilização passiva na FC e na modulação autonômica cardíaca, os pacientes foram avaliados em 3 momentos:

(1) **Avaliação pré mobilização passiva:** A FC foi avaliada no último minuto antes de iniciar a mobilização global, bem como nos períodos de repouso pré mobilização dos diferentes grupamentos de articulações. Já a modulação autonômica cardíaca foi analisada no período de 10 minutos que antecedeu a mobilização global.

(2) **Avaliação durante a mobilização passiva:** A FC foi avaliada durante a mobilização nas séries de exercício compreendendo os diferentes grupamentos de articulações como intuito de avaliar as repercussões da mobilização na FC. Além disso, a VFC foi avaliada durante todo o período de exercício como intuito de avaliar as repercussões da mobilização global na modulação autonômica cardíaca;

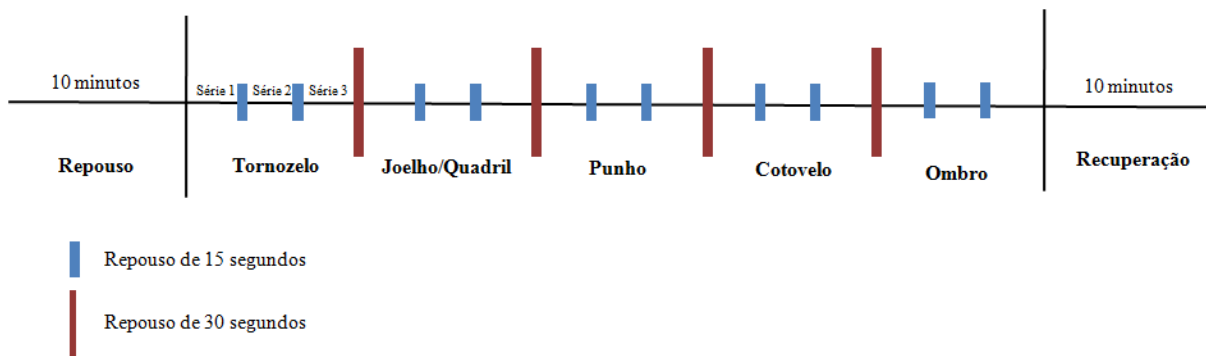
(3) **Avaliação pós mobilização passiva:** A FC foi avaliada no primeiro minuto pós mobilização global, bem como nos períodos de recuperação pós mobilização dos diferentes grupamentos de articulações. Adicionalmente, também foi avaliada a modulação autonômica cardíaca no período do 3º ao 10º minuto após mobilização global.

## 2.5 Mobilização Precoce: Protocolo de mobilização passiva

O protocolo de mobilização foi realizado por um único fisioterapeuta e envolveu a mobilização passiva das articulações dos tornozelos, joelhos, quadris, punhos, cotovelos e

ombros, nessa ordem, sendo que a mobilização dos tornozelos, punhos e cotovelos foram feitas de forma simultânea, ou seja, foram realizadas no mesmo tempo em ambos os hemisferos (direito e esquerdo); e a mobilização dos joelhos/quadril e ombros foi feita de forma alternada (um membro de cada vez), em razão de maior proximidade com a realidade prática do profissional fisioterapeuta.

Foram realizadas três séries de dez repetições para cada articulação e o intervalo de repouso foi de 15 segundos entre as séries e 30 segundos na mudança de articulação; com 10 minutos de repouso no início e ao final do protocolo. As mobilizações foram feitas em todo o arco de movimento e os seguintes movimentos foram realizados: dorsiflexão e flexão plantar; flexão e extensão de joelhos e quadril; flexão e extensão de punhos e cotovelos; e flexão de ombros. A frequência dos movimentos foi mantida utilizando um metrônomo com contagem de 65 bipes por minuto, sendo um bipe para flexão e um bipe para extensão. O protocolo total durou em média 15 minutos, sendo que um total de 4 minutos, em média, foi de repouso entre as séries. A Figura 1 demonstra o esquema do protocolo de mobilização passiva.



**Figura 1. Esquema do protocolo de mobilização passiva aplicado.**

Os pacientes foram monitorizados antes, durante e após a aplicação dos exercícios. A pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e  $SpO_2$  foram acompanhadas. Foram critérios para interrupção do protocolo: arritmia, queda da  $SpO_2 < 88\%$ , presença de sinais de desconforto respiratório (cianose, batimento de asa de nariz, uso de musculatura acessória, taquipneia) e redução ou aumento da pressão arterial média (PAM) em 20mmHg (Dantas et al., 2012).

## 2.6 Registro e análise da frequência cardíaca (FC)

O registro da FC foi realizado, batimento a batimento, por meio de um cardiofrequencímetro (Polar – modelo S810). Uma cinta com transmissor foi posicionada no

tórax do avaliado, na região subxifoidea e realizada a captação dos impulsos elétricos do coração, transmitidos por um campo eletromagnético ao monitor. Para cada momento de avaliação da FC e VFC foram considerados valores conforme a descrição abaixo:

**(1) Avaliação pré mobilização passiva:**

- Para avaliação da FC de repouso inicial à mobilização global foi considerada a média dos batimentos cardíacos dos últimos 60 segundos do período de repouso de 10 minutos;
- Para avaliação da FC de repouso antes de cada exercício foi considerada a média dos 5 batimentos cardíacos finais de cada período de repouso de 30 segundos anterior a realização da mobilização de cada articulação;

**(2) Avaliação durante a mobilização passiva:** Para avaliação da FC do pico do exercício foi considerada a média dos 5 batimentos cardíacos finais da série 3 da mobilização de cada grupamento de articulações (tornozelo, joelho/quadril, punho, cotovelo e ombro); adicionalmente, foi calculada a FC média de todo o período de mobilização global;

**(3) Avaliação pós mobilização passiva:**

- Para avaliação da FC de recuperação após todo o protocolo foi considerada a média dos batimentos cardíacos do 1º minuto do período de recuperação de 10 minutos.
- Para avaliação da FC de recuperação após cada exercício foi utilizada a média dos 5 batimentos cardíacos finais de cada período de repouso de 30 segundos posterior a realização da mobilização de cada grupamento de articulações;

Para analisar as respostas da FC frente ao estímulo de mobilização passiva em cada grupamento de articulações e sua posterior recuperação, foram feitas comparações:

- FC de repouso, FC do pico do exercício e FC de recuperação de cada grupamento articular, visando obter informações do quanto a FC se alterou com o estímulo da mobilização passiva e como foi seu comportamento na recuperação;
- Comparação entre todas as FC do pico do exercício de cada grupamento de articulação, como intuito de determinar se a mobilização de diferentes grupos articulares influencia na FC de maneira diferente, ou seja, se em uma articulação apresenta maior repercussão do que em outra;
- Comparação entre todas as FC de recuperação com a finalidade de observar como a FC se recupera após a realização da mobilização passiva e se o comportamento da recuperação se altera para diferentes articulações;

- Comparação entre FC de repouso inicial pré mobilização global, FC durante o protocolo e FC de recuperação do primeiro minuto pós mobilização como intuito de analisar a repercussão de todo o protocolo de mobilização passiva.

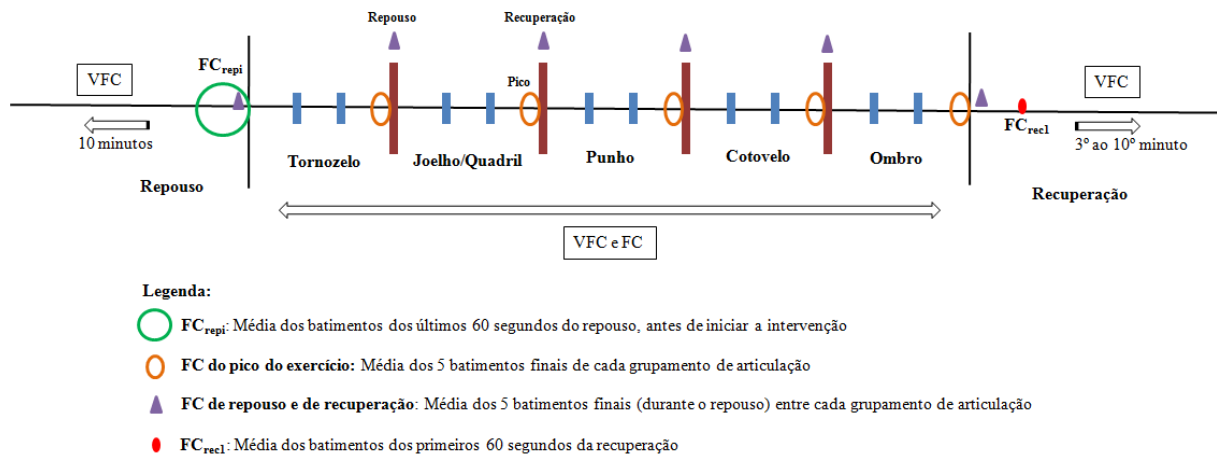
## 2.7 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O registro dos intervalos R-R foi realizado por meio de um cardiofrequencímetro (Polar – modelo S810) antes, durante e após mobilização passiva. As amostras de tempo foram fixadas em 1ms e as amostras dos intervalos R-R foram coletadas a uma frequência de 1000Hz. Para a análise da VFC foi considerado período de 10 minutos anterior a realização do protocolo, o período total da mobilização e o período do 3º ao 10º minuto após a mobilização. O sinal coletado pelo transmissor foi extraído e analisado no software Polar® e os índices lineares e não-lineares da VFC foram calculados por meio do software Kubios HRV®, versão 2.0.

Para se avaliar a modulação autonômica, foram utilizadas variáveis obtidas por análises lineares e não-lineares. Em se tratando do método linear, no domínio do tempo, foram utilizados os métodos estatísticos de “Média dos intervalos RR” (Média RR, ms), representando a variabilidade global e “Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes” (rMSSD, ms), evidenciando somente a atividade parassimpática. Já no domínio da frequência, utilizamos o componente de oscilação de alta frequência (AF,  $ms^{-2}$ ), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde a um predomínio da modulação parassimpática e baixa frequência (BF, valor normalizado - un), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, decorrente de ambos os componentes, vagal e simpático. Por fim, relação baixa frequência/alta frequência (BF/AF) que reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (*Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*, 1996; Vanderlei et al., 2009).

Quando se trata dos métodos não-lineares de análise, utilizou-se, neste estudo, a Entropia da amostra (SampEn). Essa variável consiste em medir o grau de irregularidade e complexidade de um sinal, mostrando que quanto maior é o seu valor, maior é a complexidade da série RR, ou seja, valores maiores para os sinais cardíacos de sujeitos saudáveis e valores menores para sinais cardíacos de sujeitos com alguma deficiência autonômica (Ferreira, et al., 2010; Silva et al., 2014).

A figura 2 mostra o esquema de análise da FC e VFC nos diferentes momentos do protocolo.



**Figura 2: Esquema de análise da FC e VFC nos diferentes momentos do protocolo de mobilização aplicado**

## 2.8 Análise Estatística

O cálculo do poder da amostra foi realizado utilizando o software GPower 3.1.9.2, considerando a variável de desfecho frequência cardíaca (FC) (valores médios e desvio padrão), a posteriori. Para determinar o poder da amostra utilizou-se o teste ANOVA medidas repetidas (dentro de fatores), com análise Post hoc, valor do tamanho do efeito médio de  $f = 0,4$  e valores de  $p=0,05$ , resultando em um poder de 87%.

Para a análise da normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro Wilk. Os dados com distribuição normal foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão; e os com distribuição não normal, como mediana (intervalo interquartil). Na caracterização da amostra foi utilizada a estatística descritiva, e os resultados foram apresentados com valores de média e desvio padrão.

Para as comparações entre as FC de repouso, pico do exercício e recuperação de cada grupamento de articulações; entre todas as FC do pico do exercício e FC de recuperação; FC inicial antes da mobilização global, FC média de todo o protocolo e FC de recuperação após mobilização global; e VFC no repouso, durante o exercício e na recuperação, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) medidas repetidas para os dados contínuos com distribuição paramétrica ou o teste de Friedman para os dados não paramétricos. As correlações relevantes foram investigadas empregando-se os coeficientes de correlação de Pearson para os dados com distribuição paramétrica ou Spearman para os dados não-paramétricos. Todas as análises estatísticas foram processadas no software SPSS Statistics 20.0. O nível de significância foi fixado em  $p<0,05$ .

### 3 Resultados

#### 3.1 Características dos pacientes

A tabela 2 apresenta as características dos pacientes. Um total de 16 pacientes participou do estudo, sendo a amostra composta por 50% mulheres e em maioria por adultos. A principal origem da sepse nos pacientes estudados foi pulmonar, representando mais de 50% da amostra.

No momento da intervenção, todos os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis e a maior parte fazia uso de algum tipo de droga vasoativa (DVA) (87,5%). A maioria dos pacientes (87%) estava sob efeito de sedativos e todos se encontravam em ventilação mecânica invasiva.

O índice APACHE II evidencia a criticidade do quadro do paciente e o risco de óbito nas primeiras 24 horas e nesta amostra foi evidenciado um percentual maior que 60% no risco de mortalidade segundo o APACHE. O tempo médio de permanência hospitalar foi em média de mais de 10 dias. Já em relação ao índice SOFA, todos os pacientes apresentavam critérios para diagnóstico da sepse, apresentando pontuação  $\geq 2$ .

Em relação aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes estava com leucocitose (leucócitos  $> 10.000 \text{ n}^\circ/\text{mm}^3$ ), relacionada com a presença de infecção no organismo e todos também apresentaram aumento da proteína C-reativa (PCR) ( $>1\text{mg/dL}$ ). Os valores do log-lactato estavam acima da normalidade ( $>2\text{mmol/L}$ ), evidenciando hipoperfusão tissular, com diminuição do fornecimento de oxigênio aos tecidos. Além disso, os pacientes apresentaram alteração da função renal caracterizada pelo aumento da creatinina ( $>1,2\text{mg/dL}$ ) e da função hepática caracterizada pelo aumento da bilirrubina total (BT) ( $>1,2\text{mg/dL}$ ).



**Tabela 2:** Caracterização dos pacientes do estudo.

<b>Características</b>	<b>n=16</b>
Idade, anos	58±9
Mulheres, n (%)	8 (50)
Massa, kg	71,8±10,2
Altura, cm	160±0,1
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,8±4,8
<b>Origem da sepse</b>	
Respiratória, n (%)	9 (56,25)
Abdominal, n (%)	3 (18,75)
Urinária, n (%)	2 (12,5)
Meningite, n (%)	1 (6,25)
Cutânea, n (%)	1 (6,25)
Choque séptico/sepse	14/2
<b>Dados clínicos</b>	
Temperatura, °C	36,7±0,9
FC, bpm	99±20
FR, bpm	20±5
PAS, mmHg	116±17
PAD, mmHg	68±12
PAM, mmHg	85±14
SpO <sub>2</sub> , %	97±2
Sedação, n (%)	14 (87,5)
SOFA	13±4
APACHE II	28±6
Mortalidade do APACHE, %	60,5±18
Tempo de internação, dias	16±9
<b>Exames laboratoriais</b>	
pH	7,32±0,1
PCR, mg/dL	17,2±9,1
Hemoglobina, g/dL	9,8±2,2
Leucócitos, no/mm <sup>3</sup>	20.719±11.931
Plaquetas, no/mm <sup>3</sup>	201.188±118.936
Log-lactato, mmol/L	2,8±1,4
Creatinina, mg/dL	2,6±1,8
Bilirrubina total, mg/dL	2,2±3,0
<b>Ventilação Mecânica Invasiva</b>	
Tempo de VMI, dias	9±4
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	11±3
FiO <sub>2</sub> , %	39±15
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	252±97
<b>Drogas vasoativas</b>	
Algum tipo de DVA, n (%)	14 (87,5)
Noradrenalina, n (%)	14 (87,5)
Dobutamina, n (%)	3 (18,75)

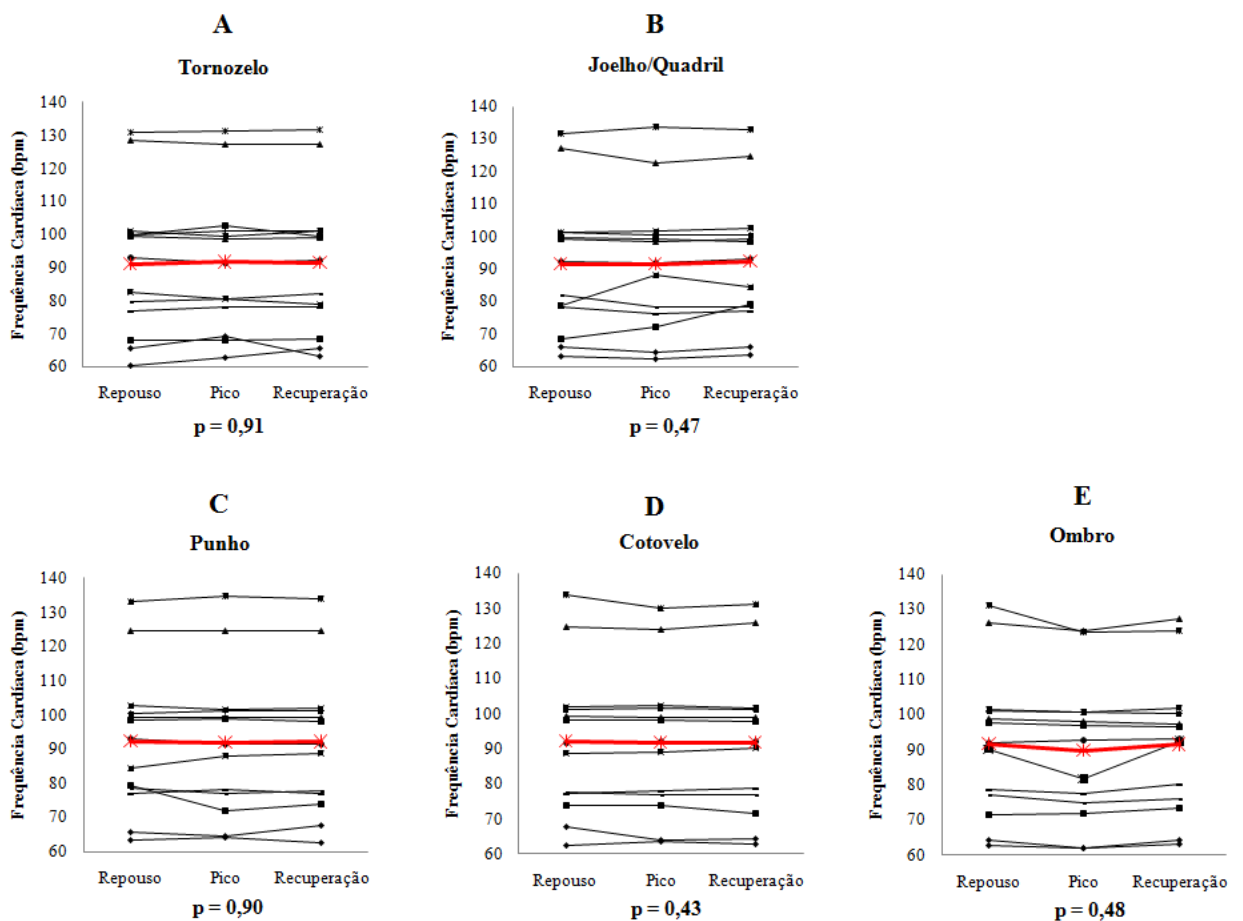
Valores expressos em média ± desvio-padrão ou (n, %). IMC: índice de massa corpórea. FC: frequência cardíaca. FR: frequência respiratória. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio. PCR: proteína C-reativa. VMI: ventilação mecânica invasiva. PEEP: pressão expiratória positiva ao final da expiração. FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio. DVA: droga vasoativa.

### 3.2. Frequência Cardíaca

Para análise da frequência cardíaca (FC), foram excluídos 3 pacientes da amostra por apresentarem dados faltantes devido ao sinal do registro da FC apresentar interferências o que impossibilitava a análise adequada (n=13).

Com a finalidade de avaliar a alteração da FC frente ao estímulo de mobilização passiva e sua recuperação após o exercício, foram realizadas comparações entre a FC de repouso imediatamente anterior à mobilização, a FC do pico do exercício e a FC de recuperação imediatamente posterior à mobilização dos respectivos grupamentos de articulação.

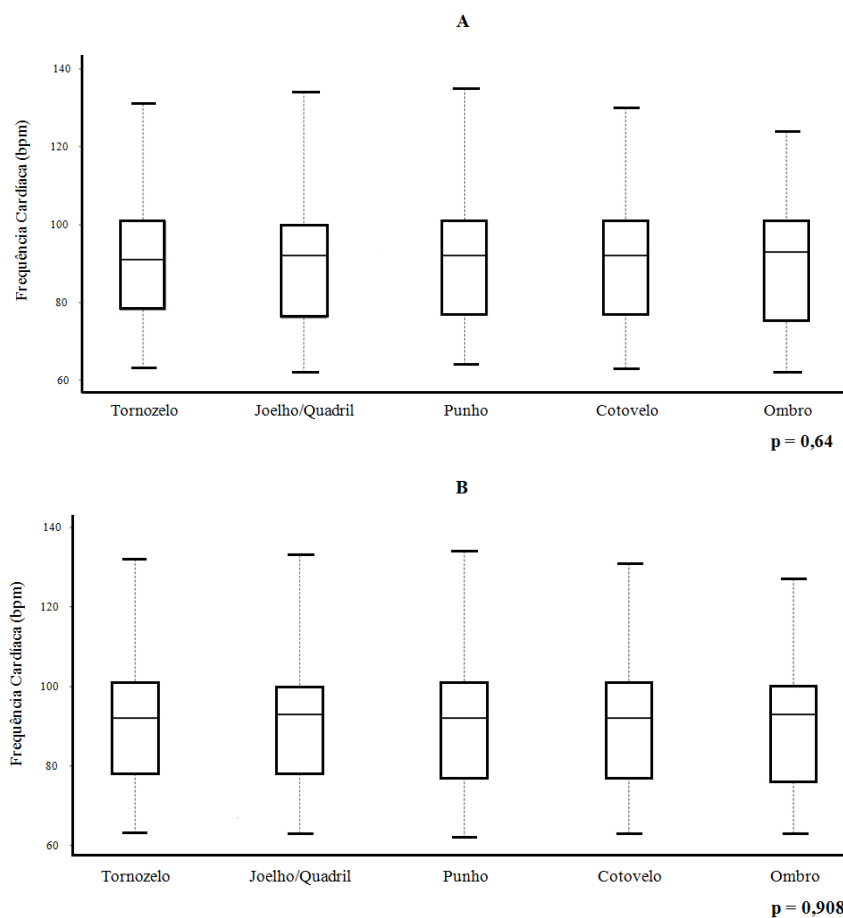
A figura 3 ilustra a resposta da FC frente à mobilização passiva para os grupamentos das articulações do tornozelo, joelho/quadril, punho, cotovelo e ombro nos pacientes estudados considerando os valores em repouso, pico e recuperação. As linhas em preto correspondem ao comportamento da FC para os 13 pacientes avaliados e as linhas em vermelho evidenciam as médias dos valores para a mesma amostra.



**Figura 3. Comportamento da frequência cardíaca (FC) durante a mobilização passiva dos diferentes grupamentos de articulações nos pacientes com sepse.** Linhas em preto - comportamento da FC de cada paciente; linhas em vermelho - médias dos valores de FC de todos os pacientes.

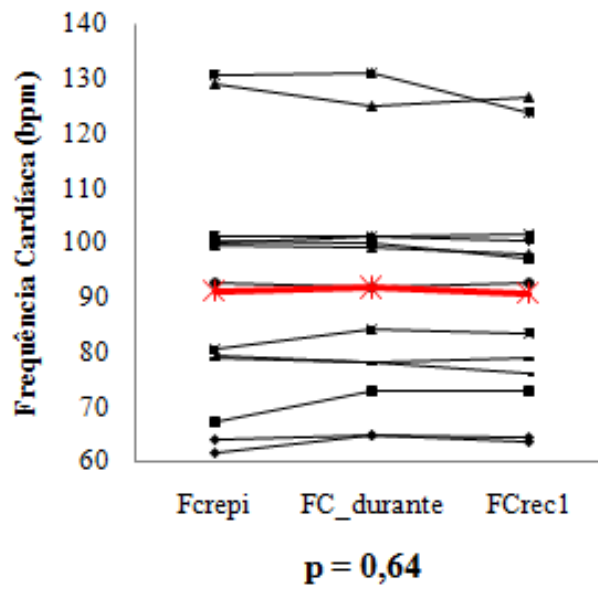
Pode-se observar que não houve diferença significativa na comparação entre os três momentos (repouso, pico do exercício e recuperação) para a mobilização passiva independente do grupamento articular envolvido nos exercícios. Adicionalmente, nota-se que o comportamento se mantém independente da FC basal apresentada.

Para verificar se houve diferença na resposta da FC atingida frente à mobilização de cada grupamento de articulação, foi realizada a comparação entre todas as FC do pico do exercício. Essa comparação foi feita com o intuito de observar se a resposta à mobilização de grupamentos maiores, por exemplo, joelho/quadril e ombro, seria diferente da observada em grupamentos menores (tornozelo, punho e cotovelo). Nesta análise comparativa, não foi identificada diferença significativa na FC pico atingida em resposta à mobilização envolvendo os distintos grupamentos articulares. O mesmo resultado de ausência de diferença estatística foi observado na comparação entre as FC obtidas nos momentos de recuperação entre os diferentes grupamentos articulares após mobilização passiva (Figura 4).



**Figura 4.** Frequência cardíaca do pico do exercício (A) e frequência cardíaca de recuperação (B) após mobilização passiva de diferentes grupamentos de articulações nos pacientes com sepse.

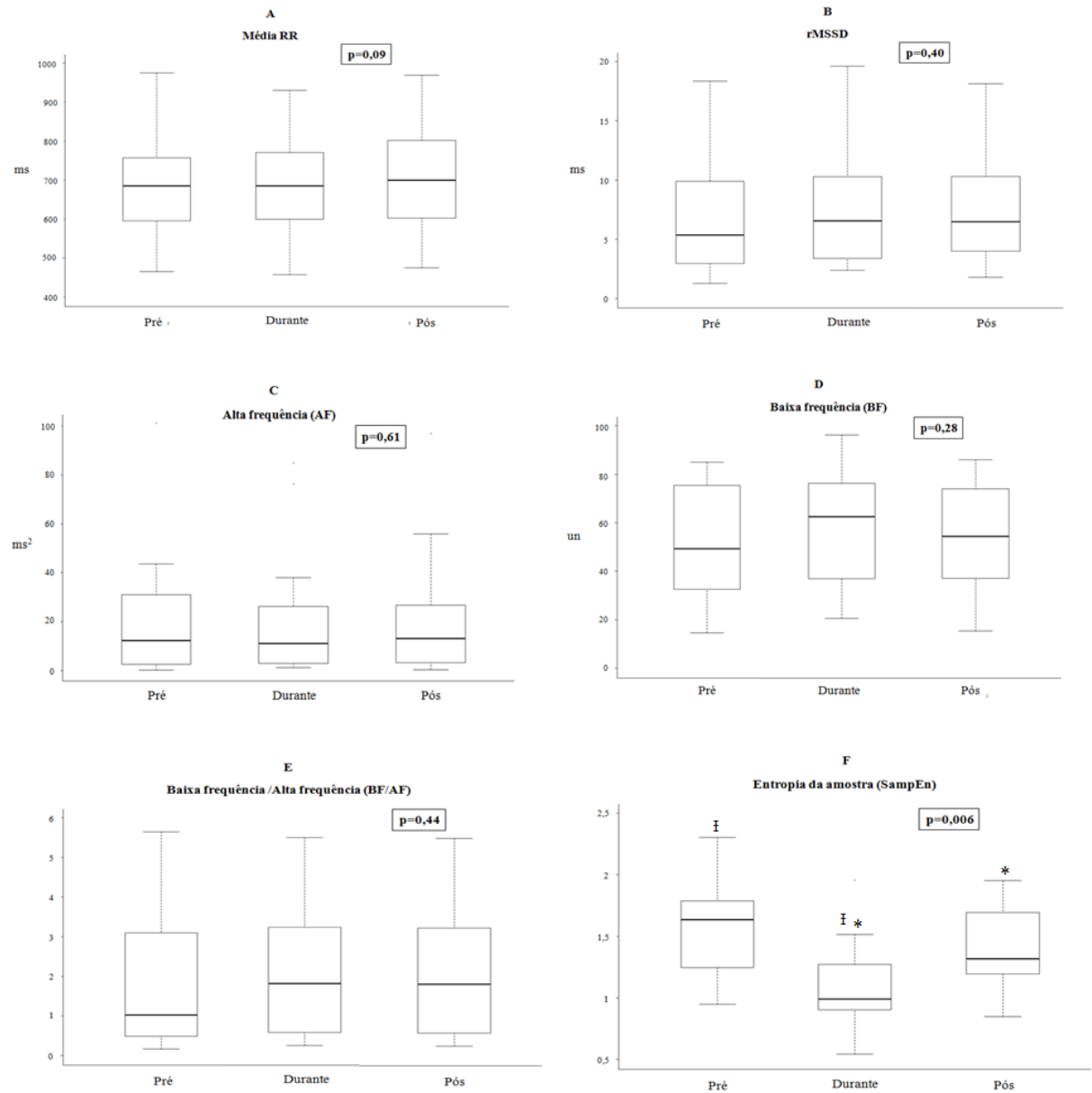
Por fim, com o intuito de verificar as mudanças da FC considerando o protocolo de mobilização global (todo o protocolo), foi realizada a comparação da FC pré mobilização com a FC durante todo o período de exercício e com a FC após a intervenção. Não foi observada diferença estatística significativa entre os momentos analisados (Figura 5).



**Figura 5.** Comparação entre frequência cardíaca pré mobilização global (Fcrepi), frequência cardíaca durante todo o protocolo (FC\_durante) e frequência cardíaca após mobilização global (FCrec1) de pacientes com sepse. As linhas em preto - comportamento da FC de cada paciente; linhas em vermelho - médias dos valores de FC de todos os pacientes.

### 3.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca

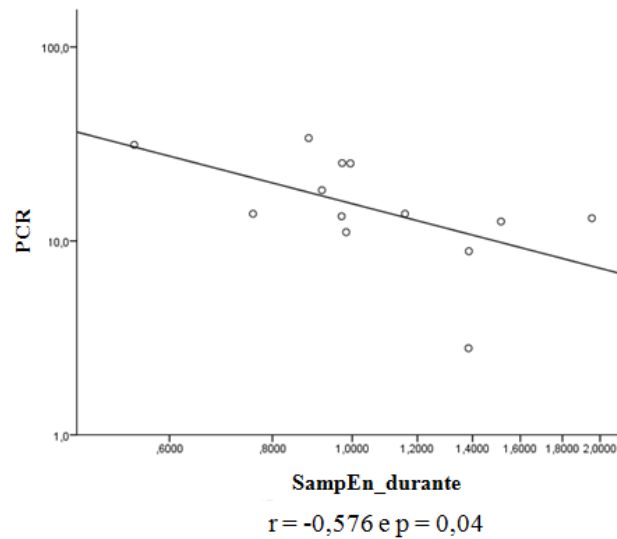
A figura 6 descreve o comportamento das variáveis lineares e não-lineares analisadas na VFC, bem como a comparação pré, durante e após o protocolo de mobilização passiva. Para as variáveis lineares analisadas (Média RR; rMSSD; BF; AF; BF/AF) não observou-se diferença estatisticamente significativa entre os momentos (antes, durante e após o exercício). Já para a variável não-linear analisada (SampEn) foi observado menor valor no momento durante o exercício em comparação ao repouso pré mobilização e maior valor no momento de recuperação pós mobilização em comparação ao período durante o exercício.



**Figura 6. Modulação autonômica cardíaca ao estímulo de mobilização passiva em paciente com sepse. I comparação entre pré e durante,  $p < 0,05$ ; \* comparação entre durante e pós,  $p < 0,05$ .**

Foram realizadas análises de correlação utilizando os valores dos exames de proteína C-reativa (PCR) e leucócitos – que indicam características de inflamação e infecção presente no organismo – e os valores dos componentes do índice SOFA ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Plaquetas, Creatinina e Bilirrubina Total (BT)) com as variáveis de modulação autonômica cardíaca no repouso e durante o exercício.

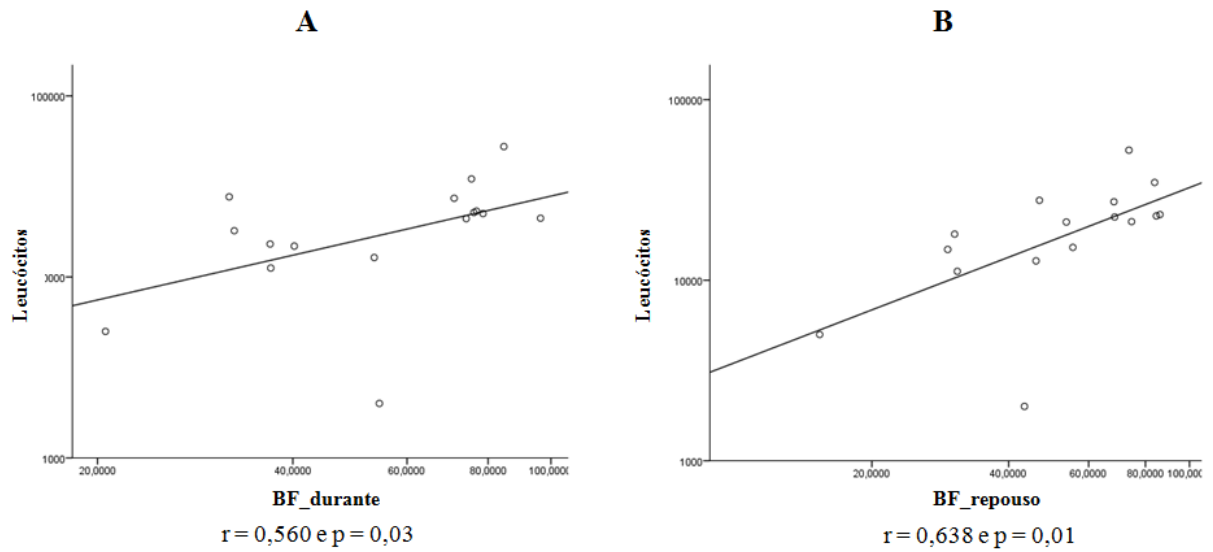
Correlação moderada negativa foi observada entre os valores de PCR e SampEn durante o exercício (Figura 7).



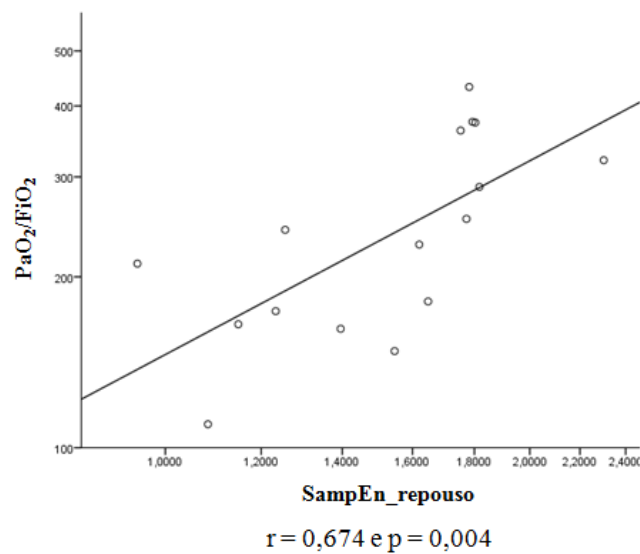
**Figura 7.** Gráfico de dispersão da análise entre perfil inflamatório e SampEn durante o exercício em pacientes com sepse.

Ainda sobre as correlações com o perfil de inflamação/infecção do organismo e VFC, foram observadas correlações moderadas e positivas entre leucócitos e BF (un) tanto no repouso quanto durante o exercício (Figura 8), indicando a relação de que quanto maior o número de leucócitos, maior é a modulação com predominância do sistema nervoso simpático.

Já em relação às correlações realizadas considerando os índices do SOFA e VFC, observou-se correlação positiva e moderada somente entre a relação  $PaO_2/FiO_2$  e SampEn no repouso (Figura 9), o que traduz a relação de que quanto melhor o índice de oxigenação do indivíduo, mais complexo e irregular é o sinal. Não foram observadas correlações significativas para os demais índices que compõem o SOFA como a creatinina, bilirrubina e plaquetas.



**Figura 8.** Gráficos de dispersão das análises entre perfil infeccioso e variáveis da VFC no repouso e durante o exercício em pacientes com sepse. Em A correlação entre leucócitos e baixa frequência (BF) durante o exercício e em B correlação entre leucócitos e BF no repouso.



**Figura 9.** Gráficos de dispersão da análise entre o índice de oxigenação (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) e SampEn no repouso em pacientes com sepse.

#### 4 Discussão

O presente estudo foi realizado com o objetivo de investigar as respostas da frequência cardíaca (FC) e modulação autonômica cardíaca frente ao estímulo de mobilização passiva de diferentes grupamentos de articulações em pacientes criticamente enfermos, dentro das 48 horas iniciais de diagnóstico da sepse, bem como investigar correlações entre modulação autonômica e perfil inflamatório/infeccioso e variáveis relacionadas ao diagnóstico da sepse. Os resultados deste estudo demonstraram de maneira geral que o estímulo da mobilização

passiva não resultou em alterações significativas na FC independente do grupamento articular envolvido. Além disso, a FC pico atingida e a FC de recuperação mostrou magnitudes semelhantes para os diferentes grupamentos. Adicionalmente, não houve repercussão na FC considerando o protocolo global, no entanto, a variável SampEn (VFC) apresentou redução significativa durante o exercício e aumento após mobilização global. Interessantemente observamos relação negativa entre PCR e SampEn e positiva entre leucócitos e BF e  $PaO_2/FiO_2$  e SampEn.

Barbosa et al. (2010) e Krzeminski et al. (2000) compararam as respostas cardiovasculares ao exercício ativo e à mobilização passiva de pacientes no pós-operatório de revascularização do miocárdio (Barbosa et al., 2010) e em indivíduos saudáveis (Krzeminski et al., 2000). Embora as populações e os protocolos aplicados tenham sido diferentes entre si e em comparação ao presente estudo, ambos evidenciaram aumento na FC apenas em resposta ao exercício ativo. Adicionalmente, Krzeminski et al. (2000) demonstraram aumento de noradrenalina circulante apenas após exercício ativo, provavelmente como consequência à ativação de mecanorreceptores e metaborreceptores presentes no tecido muscular. Os últimos autores sugeriram ainda que na mobilização passiva, a ativação do comando central não foi suficiente para promover aumento da concentração de noradrenalina no plasma e da FC, ou seja, não foi estímulo suficiente para promover alterações químicas musculares capazes de estimular a resposta cronotrópica. Apesar das diferenças metodológicas, esses achados poderiam explicar a ausência de mudança na FC evidenciada em nosso estudo, pois também trata-se de um estímulo passivo e de baixa intensidade somado ao prejuízo autonômico já presente na sepse.

Pires-Neto et al. (2013) e Thelandersson et al. (2010) investigaram as respostas hemodinâmicas a protocolos de mobilização passiva em pacientes críticos. No primeiro estudo, realizaram 20 min de exercício passivo em cicloergômetro de MMII em pacientes sedados. No segundo estudo, a mobilização passiva envolveu movimentos globais de articulações (7 repetições para cada articulação), em pacientes com lesões intracranianas e cerebrovasculares. Em ambos, não houve alteração significativa das variáveis hemodinâmicas de FC e pressão arterial média (PAM) em resposta ao exercício, permitindo que os autores dos dois estudos concluíssem que a mobilização passiva é uma terapêutica viável e segura em pacientes críticos considerando as alterações hemodinâmicas elicitadas.

Em contrapartida, Freitas et al. (2012) encontraram como resposta imediata à mobilização passiva de MMSS e MMII em pacientes sob VMI, alteração significativa da FC, ao contrário dos achados anteriores. Esse aumento da FC foi explicado baseando-se no



conceito que a mobilização passiva, apesar de não produzir contração muscular, proporciona aumento do volume vascular de retorno venoso ao coração, favorecendo alterações nas respostas cronotrópicas. Embora essas alterações tenham sido observadas, estavam dentro das faixas normais de variáveis fisiológicas, sem repercussões do ponto de vista clínico. Pode-se inferir que, apesar do tempo total de exercício aplicado ser muito semelhante ao nosso, as mudanças significativas na FC encontradas no estudo de Freitas se devem a forma como o estímulo foi aplicado (movimentação simultânea com ação de dois fisioterapeutas) e o tempo aplicado ininterruptamente (5 minutos). Além disso, a mobilização passiva foi aplicada somente nas grandes articulações (ombro e quadril). Estes fatores podem ter desencadeado aumento da FC resultante de um maior volume de exercício.

No contexto mais específico da sepse, poucos estudos exploraram as alterações hemodinâmicas frente à mobilização precoce. No estudo de Pinheiro et al. (2017), os pesquisadores investigaram os efeitos em curto prazo da mobilização passiva na microcirculação e na hemodinâmica sistêmica em pacientes com choque séptico e sedação profunda. O protocolo consistiu em movimentos de flexo-extensão de tornozelo, joelho, quadril, punho, cotovelo e ombro, bastante semelhante ao nosso, porém foram realizadas 30 repetições por minuto, totalizando 5 minutos para cada membro. Os autores constataram que não houve mudança significativa após o exercício para a variável da FC, justificando que, sob efeito de sedação profunda, a realização do movimento passivo não ativa os ergorreceptores que geralmente estimulam a atividade autonômica simpática, gerando aumento da FC. De fato, em nossos resultados, não foram identificadas alterações na FC, no componente BF e relação BF/AF. Adicionalmente, corroborando nossos achados, os autores concluíram que o exercício passivo, mesmo tendo sido mais intenso e de maior volume do que o nosso protocolo, não esteve associado a alterações relevantes na hemodinâmica sistêmica.

Quanto à comparação das repercussões na FC frente à mobilização de diferentes articulações, poucos estudos se ativeram a este objetivo. O presente estudo contribui com a literatura científica, pois consiste em observar e comparar as respostas à mobilização de pequenas e grandes articulações, de MMSS e MMII; com o rigor metodológico de manter a mesma cadência, número de séries e repetições para os exercícios, se assemelhando ao aplicado na prática clínica do fisioterapeuta. Não foram evidenciadas repercussões significativas em termos de FC, na comparação da mobilização entre os grupamentos articulares.

Da mesma forma, Freitas et al. (2012), não observaram diferença na FC quando se comparou as mobilizações dos grupamentos articulares de MMII e MMSS. Em oposição,

Farinatti et al. (2011), observaram aumento da FC ao alongamento passivo no movimento de flexão do quadril em comparação à dorsiflexão do tornozelo em uma população saudável, evidenciando maior repercussão em grupamentos articulares maiores. Este aumento da FC pode estar associado a um provável encurtamento dos músculos isquiotibiais em comparação ao tríceps sural, embora os autores não evidenciassem esses valores no estudo. O alongamento de grupos musculares encurtados pode gerar dor, desencadeando aumento da FC.

Com relação à análise da VFC no presente estudo, não houve diferença significativa na comparação entre os momentos de repouso, exercício e recuperação após todo o protocolo de mobilização passiva, para os índices lineares. Hiss et al. (2012) avaliaram a resposta da VFC a exercícios ativo-assistidos em pacientes após infarto agudo do miocárdio, e observaram redução no índice rMSSD e AF e aumento de BF e da razão BF/AF durante a execução dos exercícios em relação às condições de repouso. Justifica-se a divergência de resultados pela diferença no estímulo do exercício (ativo-assistido vs. passivo), além do fato das particularidades que envolvem o comprometimento do SNA do paciente séptico.

Em contrapartida, a utilização de índices não lineares da VFC tem se destacado na literatura com o intuito de identificar a complexidade da dinâmica das flutuações de frequência cardíaca frente às demandas de um ambiente continuamente em mudanças (Vanzella et al., 2018). Na nossa população de adultos sépticos, encontramos para a variável não linear SampEn valor de 1,56 no período basal, sem a realização da mobilização passiva. Um estudo realizado por Beuchee et al. (2009) encontrou valores reduzidos de SampEn, bem como redução na irregularidade do sinal e esses achados foram significativamente associados com sepse em bebês prematuros, indo de encontro com os valores baixos encontrados na nossa população.

Com o estímulo da mobilização, encontramos redução significativa para a variável SampEn durante a realização do protocolo em comparação ao período de repouso e aumento significativo após mobilização em comparação ao período durante o exercício, refletindo aumento da complexidade no período de recuperação, sob efeito de um protocolo de mobilização passiva. Não há dados na literatura a respeito da resposta aguda na variável SampEn em doentes críticos e principalmente em pacientes sépticos. Mas de acordo com nossos resultados, podemos sugerir, que mesmo não havendo alterações significativas na FC e nas variáveis lineares da VFC, uma única sessão de mobilização passiva em pacientes sépticos foi capaz de elicitar uma resposta do SNA, com mudança na complexidade do sinal, evidenciada pelas alterações significativas encontradas para SampEn. Estas variáveis

mostraram ser mais sensíveis em fornecer informações da modulação autonômica durante o exercício e na recuperação na nossa população de estudo.

Por fim, para as correlações analisadas envolvendo o perfil inflamatório/infeccioso, observamos correlação moderada e negativa entre PCR e SampEn durante o exercício, evidenciando que quanto maior inflamação, maior a redução da complexidade do sinal durante o estímulo estressor, ou seja, necessidade de um ajuste de maior magnitude. Além disso, em se tratando das células brancas aumentadas nesse grupo de indivíduos, foram observadas correlações moderadas e positivas entre leucócitos e BF no repouso e no exercício, indicando que quanto maior a leucocitose há relação de maior modulação simpática seja ela em repouso, o que representa pior perfil de VFC ou durante o exercício, o que indica maior repercussão no sistema cardiovascular.

Ackland et al. (2018), Saito et al. (2016) e Aeschbacher et al (2017) encontraram relação entre perfil inflamatório/infeccioso e modulação autonômica cardíaca em pacientes que aguardavam a realização de cirurgias de grande porte, pacientes com aterosclerose e jovens saudáveis, respectivamente. Estes autores encontraram redução da atividade parassimpática, com consequente aumento da FC, associada à leucocitose e aumento do valor de proteína C-reativa, indicando piora da função autonômica cardíaca com perfil inflamatório prejudicado. Os nossos achados mostram também uma relação de maior PCR com pior modulação autonômica e pior perfil leucocitário com maior modulação, o que pode ser explicado pelo fato de ocorrer uma redução da modulação parassimpática sob condições de inflamação e possivelmente maior modulação simpática, demonstrando importante interação entre as vias inflamatórias e o sistema nervoso autônomo.

Ao correlacionarmos as variáveis do SOFA e VFC, observamos correlação positiva e moderada entre  $PaO_2/FiO_2$  e SampEn no repouso, representando que, a melhor oxigenação esta atrelada a melhor modulação autonômica, com aumento da complexidade do sinal. Gole et al. (2011) mostraram efeitos da hiperóxia na VFC em voluntários saudáveis e constataram diminuição da FC e do débito cardíaco. Foi observada mudança na sensibilidade barorreflexa e na potência do componente de AF, sugerindo um aumento do quimiorreflexo na atividade vagal. Em contrapartida, Oliveira et al. (2017) mostraram que em indivíduos sob efeito de hipóxia aguda (redução de  $PaO_2$  e saturação arterial de oxigênio) observa-se redução da ativação quimiorreflexa, gerando redução do tônus vagal e aumento simpático e consequentemente aumento da FC. Podemos inferir, portanto, que um aumento do índice de oxigenação tem relação com aumento da VFC. Esses achados poderiam explicar os nossos,

visto que encontramos uma relação positiva de índice de oxigenação e boa modulação autonômica, representada pelo índice SampEn.

Importante também colocar que Adler e Malone (2012), em uma revisão sistemática sobre mobilização precoce na UTI, apresentaram critérios de segurança referentes à FC. Aumento maior que 20% da FC de repouso, aumento maior que 70% da FC máxima predita para a idade, FC menor que 40 batimentos por minuto (bpm) ou maiores que 130 bpm contraindicam a mobilização e a tornam insegura. Baseando-se nesses critérios, há apoio a mobilização precoce como uma intervenção segura e eficaz, tendo impacto significativo nos resultados funcionais. Os achados do nosso estudo respeitam estes critérios de segurança, visto que não foram observadas alterações significativas na FC em relação ao repouso, bem como cumprem com o critério de alterações dentro do intervalo de segurança (40 a 130bpm).

De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar conjuntamente, os efeitos da mobilização passiva de diferentes grupamentos de articulações sobre a FC e sobre o SNA, modulador direto da FC, em pacientes sépticos. Podemos inferir que a intervenção aplicada independente do grupamento não alterou a FC embora tenha reduzido a complexidade do sinal da VFC durante o exercício com posterior aumento.

Existem algumas limitações em nosso estudo que devem ser mencionadas. A ausência dados prévios à internação sobre a função autonômica cardíaca desses pacientes, uma vez que muitas condições e comorbidades podem afetá-la. Adicionalmente, não realizamos análises específicas envolvendo as drogas vasoativas, bem como as dosagens utilizadas, visto que esse fator proporciona alterações no sistema nervoso autônomo.

Sugerimos que em estudos futuros, a modulação autonômica cardíaca seja avaliada após protocolo de mobilização passiva, a fim de observar possíveis adaptações autonômicas ao longo do tempo de reabilitação e possíveis associações com desfechos positivos como tempo de internação, mortalidade, tempo em ventilação mecânica entre outros, além de evidenciar respostas e adaptações frente a outras formas de exercício nessa população, como exercícios ativo-assistidos, ativos, resistidos e etc.

## **5. Conclusão**

A aplicação de um protocolo de mobilização passiva em pacientes com sepse não resultou em alterações na FC independentemente do grupamento articular envolvido, porém, evidenciou respostas autonômicas cardíacas não lineares tanto durante quanto após a intervenção global. Adicionalmente, constatamos que uma pior modulação autonômica está associada ao pior perfil inflamatório/infeccioso e a maior oxigenação está associada com

melhor modulação autonômica cardíaca nestes pacientes com sepse. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para a prática da mobilização precoce em pacientes críticos com sepse e estimulem pesquisas adicionais sobre a temática.

## 6. Referências

ACKLAND, G. L.; MINTO, G.; CLARK, M.; WHITTLE, J.; STEPHENS, R. C. M.; OWEN, T. et al. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: A multi-center, blinded observational cohort study. **Brain Behav Immun.** Jan;67:47-53, 2018.

ADLER, J.; MALONE, D. Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. **Cardio pulm Phys Ther J.** Mar; 23(1): 5–13, 2012.

AESCHBACHER, S.; SCHOEN, T.; DÖRIG, L.; KREUZMANN, R.; NEUHAUSER, C.; SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A. et al. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults. **Ann Med.** Feb;49(1):32-41, 2017.

AMIDEI, C.; SOLE, M. L. Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. **American Journal of Critical Care,** Jul; 22(4):337-48, 2013.

ANNANE, D.; TRABOLD, F.; SHARSHAR, T.; JARRIN, I.; BLANC, A. S.; RAPHAEL, J. C. et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. **Am J Respir Crit Care Med,** 160:458–465, 1999.

BAILEY, P.; THOMSEN, G. E.; SPUHLER, V. J.; BLAIR, R.; JEWKES, J.; BEZDJIAN, L. et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. **Crit Care Med.** 35(1):139–45, 2007.

BARBOSA, P.; SANTOS, F. V.; NEUFELD, P. M.; BERNARDELLI, G. F.; CASTRO, S. S.; FONSECA, J. H. P. et al. Efeitos da mobilização precoce na resposta cardiovascular e autonômica no pós-operatório de revascularização do miocárdio. **Com Scientia e Saúde,** 9(1):111-117, 2010.

BEUCHÉE, A.; CARRAULT, G.; BANSARD, J. Y.; BOUTARIC, E.; BÉTRÉMIEUX, P.; PLADYS, P. Uncorrelated Randomness of the HeartRate Is Associated with Sepsis in SickPremature Infants. **Neonatology.** 96:109–114, 2009.

CLARK, D. E.; LOWMAN, J. D.; GRIFFIN, R. L.; MATTHEWS, H. M.; REIFF, D. A. Effectiveness of an Early Mobilization Protocol in a Trauma and Burns Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. **PhysicalTherapy,** Feb;93(2):186-96, 2013.

DANTAS, C. M.; SILVA, P. F. S.; SIQUEIRA, F.H.T.; PINTO, R. M. F.; MATIAS, S.; MACIEL, C. et al. Influência da mobilização precoce na força muscular periférica e respiratória em pacientes críticos. **Rev Bras Ter Intensiva,** 24(2):173-178, 2012.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; RHODES, A.; ANNANE, D.; GERLACH, H.; OPAL, S. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. **Intensive Care Med**, 39:165–228, 2013.

FARINATTI, P. T.; SOARES, P. P.; MONTEIRO, W. D.; DUARTE, A. F.; CASTRO, L. A. Cardiovascular responses to passive static flexibility exercises are influenced by the stretched muscle mass and the Valsalva maneuver. **Clinics (Sao Paulo)**, 66(3):459-64, 2011.

FERREIRA, M. T.; MESSIAS, M.; VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M. Métodos lineares e não lineares de análise de séries temporais e sua aplicação no estudo da variabilidade da frequência cardíaca de jovens saudáveis. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2010. (Dissertação: <http://base.repositorio.unesp.br/handle/unesp/95057>).

FREITAS, E. R. F. S.; BERSI, R. S. S.; KUROMOTO, M. Y.; SLEMBARSKI, S. C.; SATO, A. P. A.; CARVALHO, M. Q. Efeitos da mobilização passiva nas respostas hemodinâmicas agudas em pacientes sob ventilação mecânica. **Rev Bras Ter Intensiva**, 24(1):72-78, 2012.

GLADWELL, V. F.; FLETCHER, J.; PATEL, N.; ELVIDGE, L. J.; LLOYD, D.; CHOWDHARY, S. et al. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **J Physiol.**, 567(Pt 2):713-21, 2005.

GOLE, Y.; GARGNE, O.; COULANGE, M.; STEINBERG, J.G.; BOUHADDI, M.; JAMMES, Y. et al. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. **Eur. J. Appl. Physiol.** 111,937–946, 2011.

GONÇALVES, João. A influência do sistema nervoso autônomo na resposta inflamatória da sepsis. **Arquivos de Medicina**, 28[1]:8-17, 2014.

GRIFFITHS, R. D.; PALMER, T. E.; HELLIWELL, T.; MACLENNAN, P.; MACMILLAN, R. R. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. **Nutrition**. 11(5):428-32, 1995.

HARRIS, C. L.; SHAHID, S. Physical therapy-driven quality improvement to promote early mobility in the intensive care unit. **Bayl Univ Med Cent.**, Jul;27(3):203-7, 2014.

HASHEM, M. D.; NELLIOT, A.; NEEDHAM, D. M. Early Mobilization and Rehabilitation in the ICU: Moving Back to the Future. **Respir Care**. 61(7):971–979, 2016.

HISS, M. D. B. S.; NEVES, V. R.; HISS, F. C.; SILVA, E.; BORGHI E SILVA, A.; CATAI, A. M. Segurança da intervenção fisioterápica precoce após o infarto agudo do miocárdio. **FisioterMov**. Jan/mar;25(1):153-63, 2012.

HODGSON, C. L.; BERNEY, S.; HARROLD, M.; SAXENA, M.; BELLOMO, R. Clinical review: Early patient mobilization in the ICU. **Critical Care**, Feb 28; 17(1):207, 2013.

HODGSON, C. L.; STILLER, K.; NEEDHAM, D. M.; TIPPING, C. J.; HARROLD, M.; BALDWIN, C. E. et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. **Critical Care**, 18:658, 2014.

IWASHYNA, T. J.; ELY, E. W.; SMITH, D. M.; LANGA, K. M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. **JAMA**, 304:1787–1794, 2010.

KAYAMBU, G.; BOOTS, R. J.; PARATZ, J. D. Early rehabilitation in sepsis: a prospective randomized controlled trial investigating functional and physiological outcomes Thei-PERFOM Trial (Protocolo Article). **BMC Anesthesiology**, Oct 31;11:21, 2011.

KRZEMINSKI, K.; KRUK, B.; NAZAR, K.; ZIEMBA, W.; CYBULSKY, G.; NIEWIADOMSKI, W. et al. Cardiovascular, metabolic and plasma catecholamine responses to passive and active exercises. **J Physiol Pharmacol**, 51(2):267-78, 2000.

MARTIN, U. J.; HINCAPIE, L.; NIMCHUK, M.; GAUGHAN, J.; CRINER, G. J. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. **Crit. Care Med.**, Oct; 33(10):2259-65, 2005.

NYDAHL, P.; SRICHAROENCHAI, T.; CHANDRA, S.; KUNDT, F. S.; HUANG, M.; FISCHILL, M. et al. Safety of Patient Mobilization and Rehabilitation in the Intensive Care Unit: Systematic Review with Meta-Analysis. **Annals ATS**, v 14 n° 5, May, 2017.

OLIVEIRA, A. L. M. B.; Rohan, P. A.; Gonçalves, T. R.; Soares, P. P. S. Efeitos da Hipóxia na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos Saudáveis: Uma Revisão Sistemática. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 30(3):251-261, 2017.

PINHEIRO, T. T.; FREITAS, F. G. R.; COIMBRA, K. F. T.; MENDEZ, V. M. S.; ROSSETTI, H. B.; TALMA, P. V. et al. Short-term effects of passive mobilization on the sublingual microcirculation and on the systemic circulation in patients with septic shock. **Intensive Care**. 7:95, 2017.

PIRES-NETO, R. C.; KAWAGUCHI, Y. M. F.; HIROTA, A. S.; FU, C.; TANAKA, C. et al. Very Early Passive Cycling Exercise in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: Physiological and Safety Aspects - A Case Series. **PLoS ONE**, 8(9), 2013.

SAITO, I.; HITSUMOTO, S.; MARUYAMA, K.; EGUCHI, E.; KATO, T.; OKAMOTO, A. et al. Impact of heart rate variability on C-reactive protein concentrations in Japanese adult nonsmokers: The Toon Health Study. **Atherosclerosis**. 244, 79e85, 2016.

SILVA, M. A. C.; NICÁCIO, M. N.; PIMENTEL, I. D. O.; LOPES, P. F. F.; REBOUÇAS, G. M.; MEDEIROS, H. J. Métodos não lineares para a mensuração da modulação autonômica. **Neurociências**, v 10 n° 2, abril/junho, 2014.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Feb 23;315(8):801-10, 2016.

SRICHAROENCHAI, T.; PARKER, A. M.; ZANNI, J. M.; NELLIOT, A.; DINGLAS, V. D.; NEEDHAM, D. M. Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: A single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. **Journal of Critical Care**. 29 395–400, 2014.

STILLER, K.; PHILLIPS, A. C.; LAMBERT, P. The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. **Physiotherapy Theory and Practice**. 20: 175-185, 2004.

STILLER, Kath. Physiotherapy in intensive care. An updated systematic review. **Chest**, Sep;144(3):825-847, 2013.

Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, **European Heart Journal**, 17, 354–381, 1996.

THELANDERSSON, A.; CIDER, A.; VOLKMANN, R. Cerebrovascular and systemic haemodynamic parameters during passive exercise. **Advances in Physiotherapy**.12: 58–63, 2010.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 24(2): 205-217, 2009.

VANZELLA, L. M; BERNARDO, A. F. B.; CARVALHO, T. D.; VANDERLEI, F. M.; SILVA, A. K. F.; VANDERLEI, L. C. M. Complexidade do sistema nervoso autônomo em indivíduos com DPOC. **Bras Pneumol**. 44(1):24-30, 2018.

WILES, L.; STILLER, K. Passive limb movements for patients in an intensive care unit: A survey of physiotherapy practice in Australia. **Journal of Critical Care**, 25, 501–508, 2010.

YOUNIS, G. A.; AHMED, S. E. S. Effectiveness of Passive Range of Motion Exercises on Hemodynamic parameters and Behavioral pain Intensity among Adult Mechanically Ventilated Patients, **IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)**, v. 4, Nov. - Dec., PP 47-59, 2015.