



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

TAMARA RODRIGUES DA SILVA

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA COMO ESTRATÉGIA
REABILITADORA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES CRÍTICOS COM
DIAGNÓSTICO DE SEPSE**

São Carlos

2018

TAMARA RODRIGUES DA SILVA

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA COMO ESTRATÉGIA
REABILITADORA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES CRÍTICOS COM
DIAGNÓSTICO DE SEPSE**

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: Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes
Coorientadora: Profa. Dra. Daniela K. Andaku Olenski

São Carlos

2018



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 Tamara Rodrigues da Silva, realizada em 06/02/2018:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes
UFSCar

Profa. Dra. Carolina Kosour
UNIFAL

Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões
UFSCar

Dedico este trabalho a Deus, por sempre iluminar meu caminho e me ajudar a vencer as dificuldades; e aos meus pais e meu marido, por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado, na busca dos meus sonhos.

*“Se quiser triunfar na vida,
faça da perseverança a sua melhor amiga;
da experiência, o seu conselheiro;
da prudência, o seu irmão mais velho;
e da esperança; o seu anjo da guarda”.*

(Joseph Addison)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre estar ao meu lado, cuidando de cada passo que percorri e me dando forças para não desistir.

Ao meus pais, por sempre terem me apoiado e incentivado a realizar os meus sonhos.

Ao meu marido Weverton F. Destro, por estar comigo há 11 anos, sempre ao meu lado me ajudando, aconselhando, segurando minha mão nos momentos difíceis e por jamais ter duvidado da minha capacidade.

À minha família (irmão, avós, tios, tias, primos e primas), por serem o meu porto seguro, me amar e me apoiarem em tudo o que escolhi fazer na vida.

Às minhas amigas: Thamiris F. dos Santos, Thyessa L. Verniz e Thais A. Canova, por sempre me ouvirem e me ajudarem em tudo que precisei.

Às minhas amigas que a federal me deu: Patricia R. dos Santos, Ana Paula Machado, Andriette Turi e Lara Rohm, que participaram dos anos mais importantes da minha vida.

À minha orientadora Renata G. Mendes, por abrir a porta do seu laboratório, ter muita paciência comigo, pois sei que não foi fácil a jornada, por todos os ensinamentos e tempo despendido para me ajudar. Obrigada por acreditar em mim! Obrigada por não desistir de mim! Muito obrigada por tudo!

À minha coorientadora Daniela K. Andaku Olenscki, que nunca mediu esforços para me ensinar e auxiliar nesta jornada acadêmica. Muito obrigada por dedicar um pouco/muito do seu tempo para me dar forças e compartilhar seu conhecimento e experiência comigo. Muito obrigada!

À minha amiga Thaís M. Biazon, minha primeira companheira de coleta, que sempre me incentivou, me deu forças para seguir em frente e não desistir! Muito obrigada, você foi fundamental para que este trabalho se concretizasse.

À minha amiga e companheira de projeto Naiara M. Garcia, por toda ajuda nas coletas, todo incentivo, por acreditar tanto neste trabalho quanto eu. Muito obrigada, você chegou em um momento que eu precisava muito de ajuda e isso me fortaleceu.

Ao Dr. José Carlos Bonjorno Jr., por autorizar as coletas na Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos e por disponibilizar toda ajuda necessária para que o trabalho acontecesse.

Ao Conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico – CNPq por ter provido apoio financeiro para o desenvolvimento deste projeto científico (Projeto Universal Nº 428073/2016-6)

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

Aos membros da banca avaliadora, tanto do exame de qualificação como da defesa, que possibilitaram o enriquecimento e aprimoramento deste trabalho. Muito obrigada!

A todos os pacientes e familiares, que mesmo em um momento de tanta dor e sofrimento, que é a internação na Unidade de Terapia Intensiva, aceitaram participar deste estudo. Sem a contribuição de vocês, nada disso seria possível!

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que eu conseguisse chegar até aqui.

Muito obrigada a todos!

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| RESUMO | viii |
| ABSTRACT | ix |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| LISTA DE TABELAS | xi |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | xii |
| CONTEXTUALIZAÇÃO | 14 |
| ESTUDO | 20 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 23 |
| 2.1. Tipo de estudo | 23 |
| 2.2. Pacientes e aspectos éticos | 23 |
| 2.3. Critérios de inclusão e exclusão..... | 25 |
| 2.4. Procedimentos experimentais | 25 |
| 2.5. Avaliação da função endotelial pela medida de dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF)..... | 26 |
| 2.6. Mobilização precoce: protocolo de mobilização passiva | 28 |
| 2.7. Análise estatística..... | 30 |
| 3. RESULTADOS | 30 |
| 3.1. Características clínicas dos pacientes..... | 30 |
| 3.2. Função endotelial..... | 32 |
| 4. DISCUSSÃO | 34 |
| 5. CONCLUSÃO | 38 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 39 |

RESUMO

A disfunção endotelial (DE) desempenha um papel fundamental na patogênese da sepse e o estímulo do exercício exerce influência no endotélio vascular. Como estratégia reabilitadora, a mobilização precoce é benéfica quando realizada em doentes críticos. Porém, ainda se carece de evidência quanto aos efeitos agudos da mobilização passiva (MP) sobre a função endotelial (FE). **Objetivo:** investigar a resposta da FE após um protocolo de mobilização passiva em pacientes com sepse. **Métodos:** participaram do estudo, 25 pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico, internados em uma unidade de terapia intensiva. A FE foi avaliada pelo método da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial antes e imediatamente após o protocolo de MP considerando as variáveis de DMF relativa, absoluta e normalizada. A velocidade do pico de fluxo basal e durante a hiperemia reativa (HR) e o *shear-rate* também foram consideradas. O protocolo de MP consistiu em 3 séries de 10 repetições de mobilização das articulações: tornozelos, joelhos, quadris, punhos, cotovelos e ombros. Utilizou-se o teste t pareado para as comparações, $p < 0,05$. **Resultados:** A DMF relativa aumentou após a realização da MP ($5,07 \pm 8,97\%$ para $17,07 \pm 8,08\%$) ($p < 0,001$). De maneira similar, a DMF absoluta ($0,17 \pm 0,31\text{mm}$ para $0,57 \pm 0,22\text{mm}$) e normalizada ($0,0013 \pm 0,0031\text{mm/s}$ para $0,0024 \pm 0,0015\text{mm/s}$) também mostraram maiores valores após a MP. A velocidade do pico de fluxo após a HR ($71,85 \pm 29,34\text{cm/s}$ para $95,32 \pm 32,28\text{cm/s}$) e o *shear-rate* ($210,82 \pm 110,43\text{s}$ para $288,48 \pm 140,88\text{s}$) também aumentaram após a MP ($p < 0,001$). **Conclusão:** O estímulo da mobilização passiva como estratégia reabilitadora, aplicado aos pacientes críticos com diagnóstico de sepse, foi capaz de estimular e aumentar agudamente a função endotelial.

Palavras Chave: sepse, função endotelial, dilatação mediada pelo fluxo, mobilização passiva.

ABSTRACT

Endothelial dysfunction (ED) plays a key role in the pathogenesis of sepsis and the exercise stimulus influence the vascular endothelium. As a rehabilitative strategy, early mobilization is beneficial when performed in critically ill patients. However, there is still a lack of evidence regarding the acute effects of passive mobilization (PM) on endothelial function (EF).

Objective: to investigate EF response after a protocol of PM in patients with sepsis.

Methods: 25 patients diagnosed with sepsis and septic shock, admitted to an intensive care unit participated in the study. EF was assessed by flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery before and immediately after the PM protocol, considering relative, absolute and normalized FMD variables. The peak flow velocity at baseline and during reactive hyperemia (RH) and the shear rate were also considered. The PM protocol consisted of 3 sets of 10 repetitions of mobilization of the following joints: ankles, knees, hips, wrists, elbows and shoulders. The paired t-test was used for the comparisons with $p < 0.05$. **Results:** The relative FMD increased after performing the PM ($5.07 \pm 8.97\%$ to $17.07 \pm 8.08\%$, respectively) ($p < 0.001$). Similarly, absolute ($0.17 \pm 0.31\text{mm}$ to $0.57 \pm 0.22\text{mm}$) and normalized FMD ($0.0013 \pm 0.0031\text{mm/s}$ to $0.0024 \pm 0.0015\text{mm/s}$) also showed higher values after PM. The peak flow velocity after RH ($71.85 \pm 29.34\text{cm/s}$ to $95.32 \pm 32.28\text{cm/s}$) and the shear rate ($210.82 \pm 110.43\text{s}$ to $288.48 \pm 140.88\text{s}$) were also higher after PM ($p < 0.001$). **Conclusion:** The stimulation of passive mobilization as a rehabilitation strategy applied to critical patients with a diagnosis of sepsis was able to increase acute endothelial function.

Key words: *endothelial function, sepsis, flow-mediated dilation, passive mobilization.*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Demonstração dos sistemas orgânicos avaliados pelo SOFA | 24 |
| Figura 2. Demonstração da posição do probe do ultrassom..... | 28 |
| Figura 3. Imagem obtida por meio do ultrassom da artéria braquial..... | 28 |
| Figura 4. Resumo do procedimento experimental..... | 29 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Caracterização dos pacientes do estudo..... | 31 |
| Tabela 2 : Variáveis representativas da função endotelial..... | 33 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DE: Disfunção endotelial;

DMF: Dilatação mediada pelo fluxo;

DVA: Droga vasoativa;

ECG: Eletrocardiograma;

e-NOS: Óxido nítrico sintase endotelial

FC: Frequência cardíaca;

FE: Função endotelial;

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio;

FR: Frequência respiratória;

HR: Hiperemia reativa;

ILAS: Instituto Latino-Americano de Sepsis;

IMC: Índice de massa corpórea;

i-NOS: Óxido nítrico sintase induzível;

MP: Mobilização passiva;

NO: Óxido nítrico;

O₂ER: Taxa de extração de oxigênio;

PAD: Pressão arterial diastólica;

PAM: Pressão arterial média;

PAS: Pressão arterial sistólica;

PCR: Proteína C-reativa;

PEEP: Pressão positiva expiratória ao final da expiração;

SOFA: *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*;

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio;

SR: *shear-rate*;

SvO₂: Saturação venosa de oxigênio;

UTI: Unidade de terapia intensiva;

VMI: Ventilação mecânica não invasiva;

VO₂: Consumo de oxigênio.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A sepse é uma síndrome caracterizada por anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por infecção grave, com reação inflamatória sistêmica e disfunção de órgãos em graus variados. Em 2016, o Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico definiu a sepse como “disfunção de órgãos com risco de vida, causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção” (Singer et al., 2016). Nesta publicação, foi enfatizada a primazia da resposta não homeostática do hospedeiro à infecção, a letalidade potencial que é consideravelmente superior à infecção simples e a necessidade de reconhecimento urgente desta disfunção (Singer et al., 2016).

A sepse representa um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo responsável pelo gasto de 20 bilhões de dólares do total dos custos hospitalares dos EUA em 2011, representando a principal causa de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) do mundo (Liu et al., 2014; Dünser et al., 2012; Torio & Andrews, 2011). No Brasil, os resultados de um estudo conduzido pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) apontaram que 30% dos leitos das UTIs são ocupados por pacientes sépticos e que a letalidade aproximada chega a 50% dos casos de internação (Machado, 2015).

Embora a fisiopatologia da sepse seja multifatorial, seu desencadeamento de resposta à presença do agente agressor infeccioso constitui um mecanismo básico de defesa em que ocorrem fenômenos inflamatórios, como a liberação de citocinas, produção de óxido nítrico (NO), radicais livres de oxigênio e expressão de moléculas de adesão no endotélio (Hawiger et al., 2015; Ratiani et al., 2015). Destaca-se que o endotélio desempenha papel importante na fisiopatologia da sepse e de acordo com o *National Heart, Lung and Blood Institute*, a disfunção endotelial (DE) devido à resposta anti-inflamatória desregulada e excessiva, está

associada à hipotensão, coagulação intravascular disseminada, edema generalizado e progressão para falência múltipla de órgãos (Hawiger et al., 2015; Ratiani et al., 2015).

A DE presente na sepse está associada à menor biodisponibilidade da isoforma e-NOS do NO. O NO é o principal fator relaxante do endotélio, e está diretamente relacionado à integridade desse tecido (Schulz et al., 2008). É produzido a partir do aminoácido L-arginina com auxílio da enzima NO sintase (NOS) e em condições fisiológicas as isoformas n-NOS e a e-NOS sintetizam o NO em resposta a estímulos físicos (“*shear-stress*” – atrito que as células circulantes exercem sobre a camada endotelial) ou solúveis (serotonina, acetilcolina e bradicinina) para promover a vasodilatação, diminuir a resistência vascular e participar de respostas neurotransmissoras (Schulz et al., 2008).

No entanto, na presença de processo infeccioso, como na condição da sepse, a isoforma e-NOS tem a expressão drasticamente reduzida, caracterizando a disfunção endotelial (Witte et al., 2005). Nesta condição, a expressão da isoforma i-NOS é ativada por citocinas pró-inflamatórias resultando em um descontrole na produção de NO, contribuindo para hipotensão arterial e má perfusão tecidual, prejudicando a distribuição de fluxo sanguíneo para os órgãos e conseqüentemente lesões de graus variados (Huang et al., 2007).

De acordo com o exposto, a DE representa uma condição relevante na sepse e seu estudo e contexto envolvido tem, portanto, alto valor para o cenário desta doença. Esta DE pode ser avaliada por métodos invasivos, pela análise de marcadores pró-inflamatórios e fatores de coagulação presentes no sangue após a perda da homeostase endotelial (Cabral et al., 2009) e também por métodos não invasivos como pela utilização do laser doppler, plestimografia, e ultrassonografia da artéria braquial (Anderson & Phillips, 2015; Becker et al., 2012).

A avaliação da função endotelial (FE) por meio da ultrassonografia da artéria braquial seguindo o princípio da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) é considerada um método de

fácil aplicabilidade, de relativo baixo custo e usado amplamente em humanos (Pechánová et al., 2007). Este consiste em avaliar por meio de imagens ultrassonográficas a capacidade de vasodilatação da artéria à hiperemia reativa. A tensão de cisalhamento provocada pela hiperemia constitui um dos estímulos mais importantes para a síntese e liberação de NO. O aumento do fluxo sanguíneo gera, portanto, o “*shear-stress*” e estimula a atividade da e-NOS, que aumenta a produção de NO, gerando a vasodilatação compensatória (Anderson & Phillips, 2015; Brandão et al. 2010; Cabral et al., 2009; Meirelles et al., 2007).

Estudos prévios demonstraram que a DMF máxima ocorre após 45-60 segundos da liberação do fluxo sanguíneo arterial e que a partir da medida pós hiperemia reativa encontra-se o índice da função vasomotora endotelial, descrito como resposta de aumento percentual do diâmetro do vaso após a hiperemia reativa em relação à basal. Os valores de normalidade encontram-se entre 7-10% e valores abaixo caracterizam a disfunção endotelial (Becker et al. 2012; Correti et al., 2002).

Diante do conhecimento de que há DE na sepse, alguns estudiosos passaram a investigá-la com uso desta metodologia. O estudo de Vaudo et al. (2008), avaliou a DMF em 45 pacientes com sepse na admissão hospitalar e três dias após em comparação ao grupo controle sadio, sendo constatado que um terço dos pacientes com sepse apresentou DMF menor que 7,5%. Becker et al. (2012), também avaliaram a DMF da artéria braquial em 42 pacientes com sepse no momento da admissão, 24 e 72 horas após. Os autores verificaram pior DMF nos pacientes com sepse, comparado ao grupo controle saudável, e após 72 horas a DMF foi menor nos pacientes que evoluíram a óbito comparado aos sobreviventes. Assim, os autores concluíram que a DMF está precocemente alterada nos pacientes com sepse e que a piora da função endotelial mostrou forte associação com a mortalidade intra-hospitalar o que ratifica a importância de estudos que envolvam a avaliação da função endotelial no contexto da sepse (Becker et al., 2012; Vaudo et al., 2008).

Diante de todo este cenário caracterizado por anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por infecção e alto risco de morte, é imperativo que os profissionais de saúde, elenquem adequadamente e conjuntamente a melhor estratégia para o cuidado integral deste paciente. Destacando a intervenção fisioterapêutica, a mobilização precoce em unidades de terapia intensiva vem ganhando espaço nas últimas décadas sendo que há evidência de benefícios como a consequente redução do tempo de internação na UTI e hospitalar, além de otimização do desmame da ventilação mecânica com sua implementação (Hodgson et al., 2014; Clark et al., 2013; Titsworth et al., 2012; Stiller, 2013). É considerada uma intervenção segura e viável se realizada após a estabilização cardiorrespiratória e neurológica do paciente (França et al. 2012; Christofolletti & Pinheiro, 2012; Morris et al., 2008). Define-se como precoce os exercícios aplicados nos primeiros 2 a 5 dias de doença grave, com capacidade de provocar efeitos fisiológicos agudos, dentre eles o aumento da ventilação, da perfusão, da circulação central e periférica e do metabolismo muscular (Cameron et al., 2015).

De modo geral, a mobilização precoce inclui atividades terapêuticas progressivas adequadas ao quadro clínico do paciente, tais como cinesioterapia motora no leito (mobilização passiva, exercícios ativos-assistidos e ativos), sedestação à beira do leito, ortostatismo, transferência para a cadeira e deambulação (Sommers et al., 2015; Stiller, et al., 2013). Uma recente revisão integrativa sobre a mobilização precoce constatou uma lacuna de conhecimento quando se trata de mobilização em pacientes com sepse dentro e fora da UTI. Os autores recomendam e estimulam as pesquisas relacionadas a esta temática para consolidação desta importante estratégia de cuidado (Govindam et al., 2015).

Retomando a DMF e integrando as informações quanto à intervenção baseada em exercício físico, os efeitos crônicos e agudos do exercício na DMF têm sido estudados utilizando diferentes tipos de atividades em diferentes populações (saudável, hipertensa, coronariana, idosa, atleta, adolescente e sedentário) (Galleta et al., 2005; Desouza et al.,

2000). De modo geral os resultados mostraram-se positivos com melhora da DMF, provavelmente pelo seu efeito na produção do NO. Assim, acredita-se que o exercício tenha efeito protetor sobre o endotélio por estimular a ação da enzima e-NOS o que pode resultar em aumento fisiológico da biodisponibilidade do NO (Sasaki & Santos, 2006). Porém a literatura ainda é escassa quanto à intensidade e o tempo de duração do esforço necessário para provocar alterações significativas na função endotelial (Sasaki & Santos, 2006).

Em relação à mobilização passiva (MP), estudos realizados em pacientes criticamente enfermos na UTI encontraram que a MP de membros inferiores preveniu atrofia de fibras musculares, aumentou o consumo de oxigênio (VO₂) e provocou uma queda da saturação de oxigênio no sangue venoso (SvO₂), provavelmente devido ao aumento da taxa de extração de oxigênio (O₂ ER) e índice cardíaco (Freitas et al., 2012; Savi et al., 2010).

A MP do membro inferior, realizando os movimentos de flexão e extensão de joelho foi aplicada em pacientes com sepse na UTI, no entanto os autores tinham como objetivo comparar o estímulo a medida tradicional da DMF. Os pacientes avaliados estavam acordados e foram orientados a não resistir à mobilização passiva e imediatamente após a mobilização os autores observaram aumento do fluxo sanguíneo no membro mobilizado (Nelson et al., 2016). Porém, destaca-se que os autores utilizaram a mobilização passiva no intuito de avaliar o método de avaliação da função endotelial e não como estratégia de reabilitação.

Embora haja evidência da influência do exercício físico na resposta vasodilatadora que denota a função endotelial, não é de nosso conhecimento a existência de estudos que investigaram a resposta aguda da função endotelial frente à mobilização passiva em pacientes com sepse, o que poderia representar um avanço no cuidado deste paciente como uma estratégia adjunta ao cuidado integral prestado. Assim, mediante esta revisão bibliográfica e lacuna na literatura surgiu a motivação científica para esta pesquisa que resultou na elaboração do estudo intitulado: “*Mobilização passiva precoce aumenta a função endotelial do*

paciente crítico com sepse na UTI". Espera-se que os resultados deste estudo, contribuam e substanciem a prática da aplicação da mobilização precoce por meio da geração de conhecimento a respeito das respostas vasculares elicitadas, o que possibilitará uma prescrição de exercício mediante evidência científica.

ESTUDO

Mobilização passiva precoce melhora a função endotelial do paciente crítico com sepse na UTI.

Early passive mobilization increases vascular endothelium function in critically ill patients with sepsis in ICU.

Artigo submetido à revista *Clinical Rehabilitation* (Q1, fator de impacto: 2.823).

1. Introdução

A disfunção endotelial (DE) desempenha um papel fundamental na patogênese da sepse (Ince et al., 2016; Nelson et al., 2016). As alterações no endotélio devido à resposta inflamatória desregulada e excessiva, presente nos pacientes sépticos, estão relacionadas à hipotensão, diminuição da perfusão tecidual e alteração da homeostase, prejudicando a distribuição do fluxo sanguíneo para os tecidos e consequentemente a progressão para falência múltipla de órgãos (Ince et al., 2016; Nelson et al., 2016; Singer et al., 2016).

A DE presente na sepse está associada à menor biodisponibilidade da enzima e-NOS (Schulz, et al., 2008). Em condições fisiológicas, em resposta a estímulos físicos ou solúveis, as isoformas e-NOS e n-NOS produzem óxido nítrico (NO), que promove a vasodilatação do endotélio. Na presença de um agente infeccioso, como na sepse, a isoforma i-NOS é ativada e estimulada em excesso por citocinas pró-inflamatórias, desencadeando um descontrole na produção de NO, resultando em perda de tônus vascular, vasodilatação excessiva e DE (Nelson et al., 2016; Schulz et al., 2008; Huang et al., 2007).

A técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial é amplamente utilizada para avaliar a função endotelial (FE). A técnica pode ser considerada um indicador da biodisponibilidade do NO produzido pela e-NOS (Anderson et al., 1995; Celermajer et al. 1992). Nos pacientes sépticos, Vaudo et al. (2008), demonstraram a mudança precoce na DMF na admissão hospitalar. Além disso, outros autores têm encontrado que a DMF pode ser utilizada como preditora de disfunção orgânica e mortalidade em pacientes com choque séptico (Becker et al., 2012; Wexler et al., 2012).

O cuidado do paciente com sepse envolve uma equipe interdisciplinar, sendo que o fisioterapeuta está inserido nessa equipe e é o profissional responsável pela implantação e gerenciamento do protocolo de mobilização precoce (Gosselink et al., 2008). Geralmente, na fase inicial da sepse, quando a maioria dos pacientes estão sedados e em ventilação mecânica

invasiva, os fisioterapeutas iniciam a mobilização precoce com a aplicação da mobilização passiva (MP) dos membros superiores e inferiores (França et al., 2012; Christofolletti & Pinheiro, 2012). Quando bem conduzido, o protocolo de mobilização precoce é considerado seguro, viável e há evidências de benefícios como redução do tempo de internação na UTI e hospitalar, otimização do desmame da ventilação mecânica, melhoria do estado funcional após a alta hospitalar, entre outros (Lima et al., 2015; Hodgson et al., 2013; Morris et al., 2008).

Em termos de endotélio, um estímulo chave para a liberação de NO é o aumento do fluxo sanguíneo, que gera uma força de cisalhamento ao longo das membranas celulares endoteliais (*shear-stress*) (Laughlin et al., 2008). Pesquisas anteriores demonstraram o impacto do exercício na produção de cisalhamento arterial (Thijssen et al., 2009). Diferentes tipos de exercícios (aeróbicos e resistidos) aplicados regularmente em diversas populações (saudáveis, hipertensos, cardiopatas, idosos e atletas) mostraram benefícios agudos para o endotélio, atribuídos comumente à estimulação da enzima e-NOS (Bailey et al., 2016; Hwang et al., 2012; Johnson et al., 2012; McGown et al., 2006). Alguns autores utilizaram a mobilização passiva dos membros inferiores para avaliar a função vascular mediada pelo NO e observaram aumento do fluxo sanguíneo após a técnica, mas não como uma estratégia de reabilitação (Nelson et al., 2016; Groot et al., 2013.; Mortensen et al., 2012; Trinity et al., 2012).

Embora existam evidências da influência do exercício físico na resposta vasodilatadora, não é do nosso conhecimento a existência de estudos que investigaram a resposta aguda do endotélio frente à mobilização passiva em pacientes com sepse na UTI, o que poderia representar um avanço no cuidado deste paciente.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar a resposta da FE após um protocolo de mobilização passiva em pacientes com sepse. A nossa hipótese é de que o estímulo de mobilização passiva é capaz de melhorar a FE agudamente em pacientes sépticos.

2. Materiais e Métodos

2.1. Tipo de estudo

Estudo clínico intervencional e cego.

2.2. Pacientes e aspectos éticos

Participaram do estudo 25 sujeitos, de ambos os sexos e com diagnóstico clínico de sepse de acordo com o Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico (Singer et al., 2016). Para operacionalização clínica, a disfunção orgânica foi representada por um aumento de 2 ou mais pontos na pontuação total do *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA – figura 1) e choque séptico definido como um subconjunto da sepse com presença de anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas associadas a maior risco de mortalidade. Os pacientes com choque séptico foram clinicamente identificados por necessidade de vasopressores para manter uma pressão arterial média igual ou superior a 65 mm Hg e com nível de lactato sérico superiores a 2 mmol/L (> 18 mg / dL) na ausência de hipovolemia.

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-------------------|-----------------|--------------------------------------|--|---|
| Respiratório (PaO ₂ /FIO ₂) | >400 | 300-400 | 201-300 | 101-200 | <100 |
| Coagulação Plaquetas | >150.000 | 101- 150.000 | 51-100.000 | 21-50.000 | ≤20.000 |
| Fígado Bilirrubinas | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | ≥12 |
| Cardiovascular Hipotensão, vasopressores | Sem hipotensão | PAM<70 | Dopa≤5 ou dobuta em qualquer dose | Dopa>5 ou adrenalina ou noradr≤0,1 | Dopa>15 ou adrenalina ou noradr≤0,1 |
| Neurológico Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal Creatinina e débito urinário | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-3,4 | 3,5-4,9 ou <500 ml/24 h | ≥5 ou <200 ml/24 h |

Figura 1. Demonstração dos sistemas orgânicos avaliados pelo SOFA (Sampaio et al, 2005).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar (nº 2.363.397). Todos os participantes e/ou responsáveis concordaram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios utilizados para a seleção dos participantes foram: diagnóstico clínico de sepse e/ou choque séptico nas primeiras 24hrs-48hrs, idade entre 18 e 70 anos, uso de sedação e ventilação mecânica invasiva. Além disso, no momento da avaliação os pacientes deveriam apresentar: temperatura controlada (entre 36,5 e 37,5°C) e pressão arterial estável (>100 e <150 de pressão arterial sistólica e >60 e <100 para a pressão arterial diastólica), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) maior que 90%, frequência respiratória (FR) menor que 25rpm, frequência cardíaca (FC) maior que 60 e menor que 140 batimentos por minuto e fração inspirada de oxigênio menor que 60% (Dantas et al., 2012; Harris et al., 2014; Kayambu et al., 2011; Stiller et al., 2013).

Os critérios de exclusão foram: participantes com arritmias persistentes como fibrilação atrial, bloqueio atrio-ventricular pré-existente ou taquicardia ventricular, infarto agudo do miocárdio recente (<6meses), portadores de marcapasso, sinais de hipertensão intracraniana, índice de massa corporal (IMC) maior que 40, pacientes com neoplasia em tratamento quimioterápico, fratura não consolidada e gestantes.

2.4. Procedimentos experimentais

Os procedimentos experimentais foram realizados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Irmandade Santa Casa da Misericórdia de São Carlos. Todos os equipamentos e utensílios foram preparados e higienizados antes e após a realização dos protocolos experimentais com cada participante. Durante o protocolo havia um médico à disposição para atender eventuais intercorrências.

Os pacientes admitidos na UTI estavam monitorizados por monitor multiparamétrico com módulo de eletrocardiograma (ECG), oximetria e pressão arterial. Todas as informações

demográficas, dados clínicos, tempo de internação na UTI, tempo total de internação hospitalar, e tempo de ventilação mecânica, medicações e dosagens foram registradas em formulário apropriado. Adicionalmente, os exames laboratoriais: hemograma completo, nível de lactato sérico e proteína – C reativa (PCR) foram realizados como rotina nestes pacientes admitidos na UTI e também anotados em ficha de coleta.

Os pacientes foram devidamente monitorizados durante a aplicação da mobilização passiva. A PA, FC, FR, SpO₂ foram mensuradas e acompanhadas antes, durante e após a mobilização passiva. Foram critérios para interrupção da mobilização: arritmia, queda da SpO₂ <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).

Todos os pacientes foram avaliados em 2 ocasiões distintas: (1) Pré-intervenção, com intuito de avaliar a condição basal da função endotelial antes da mobilização precoce; (2) Pós intervenção, com o intuito de avaliar o impacto da mobilização precoce na função endotelial (comparação condição pré versus pós intervenção).

2.5. Avaliação da função endotelial pela medida da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF):

Foi realizada a avaliação ultrassonográfica da artéria braquial para observar a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) em repouso supino, com cabeceira a 30-45 graus. A ultrassonografia da artéria braquial (MTurbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA) foi realizada em plano longitudinal, próximo à fossa antecubital (1 – 3 cm), com o membro superior direito abduzido aproximadamente a 80° do corpo e com o antebraço supinado. O probe do ultrassom (10 MHz) foi posicionado para visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior para medir o diâmetro arterial e a velocidade do fluxo central (Doppler pulsado) (figura 2). Foram

gravadas as imagens basais do diâmetro arterial e da velocidade do fluxo central. Depois que as imagens iniciais foram registradas, foram realizadas as medidas do pico e da média da velocidade do fluxo sanguíneo. O local do posicionamento do probe foi marcado para garantir o adequado reposicionamento após o período de isquemia. Em seguida, um manguito de pressão arterial posicionado no antebraço foi inflado a 200 mmHg por 5 min. Para avaliar a DMF, o pico e a média da velocidade do fluxo sanguíneo foram mensuradas nos primeiros 10s após a liberação do manguito, e a imagem da artéria braquial foi continuamente gravada, durante a hiperemia reativa (HR) (a uma taxa de 7,5 imagens/s) para o registro do diâmetro por 3 minutos consecutivos após a liberação do manguito (Goslowski et al., 2013) (figura 3). As imagens foram gravadas digitalmente e posteriormente analisadas usando o software *Braquial Imager* (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA). Esta avaliação foi realizada antes e imediatamente após a realização da mobilização passiva.

A DMF relativa foi calculada usando a média do diâmetro durante a HR após a liberação da oclusão no antebraço em comparação com a média do diâmetro da artéria braquial antes da oclusão [%DMF = (diâmetro HR em mm – diâmetro basal em mm) / diâmetro basal) x 100]. A DMF absoluta foi calculada subtraindo o diâmetro HR do diâmetro basal (Δ DMF = diâmetro HR em mm – diâmetro basal em mm). A resposta da DMF à mobilização passiva (MP) foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: % DMF depois da MP - % DMF antes da MP. Para realizar uma estimativa da tensão de cisalhamento (*shear-rate* - SR) foi realizado o seguinte cálculo: SR = velocidade do pico de fluxo HR (mm/s) / diâmetro basal (mm) (Hallmark et al., 2014; Corretti et al., 2002). A DMF normalizada pelo *shear-rate* foi calculada utilizando a seguinte fórmula: Δ DMF (mm) / SR (s) (Pike et al., 2005).



Figura 2: Demonstração da posição do probe do ultrassom (Fonte: arquivo pessoal).

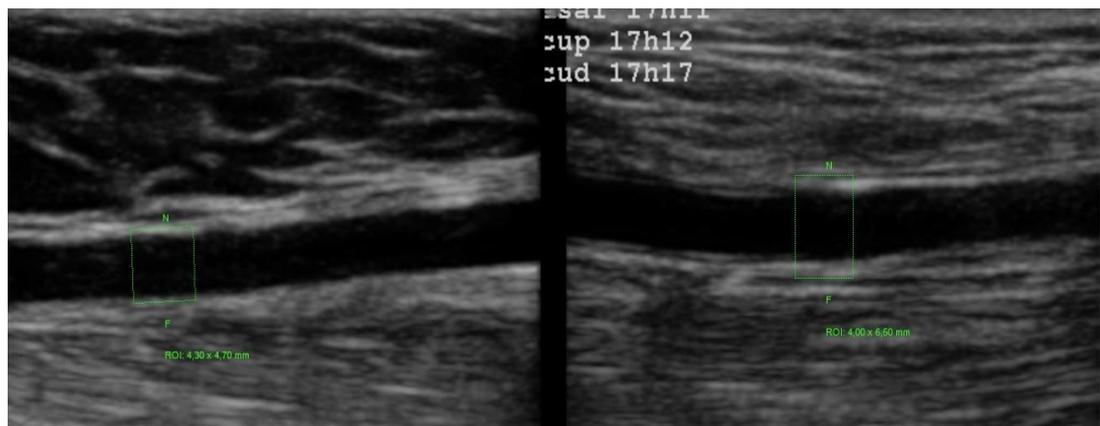


Figura 3: Imagem obtida por meio do ultrassom da artéria braquial. Primeira imagem a condição basal e segunda imagem 1 minuto após o estímulo hiperêmico (DMF) (Fonte: arquivo pessoal).

2.6. Mobilização precoce: protocolo de mobilização passiva

O protocolo de mobilização passiva incluiu a mobilização das articulações dos tornozelos, joelhos, quadris, punhos, cotovelos e ombros, respeitando essa ordem de acordo com a realidade da prática clínica. A mobilização dos tornozelos, punhos e cotovelos foram de forma simultânea, ou seja, foram realizadas ao mesmo tempo em ambos os hemisferos (direito e esquerdo); e a mobilização dos joelhos/quadris e ombros foi realizada de forma

alternada (um membro de cada vez), também 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. As mobilizações foram feitas em todo o arco de movimento e foram os seguintes movimentos:

- dorsiflexão e flexão plantar;
- flexão e extensão de joelhos e quadris;
- flexão e extensão de punhos e cotovelos;
- flexão de ombros.

A cadência dos movimentos foi mantida utilizando um metrônomo com contagem de 64 bipes por minuto, sendo um bipe para flexão e um bipe para extensão.

A figura 4 demonstra o resumo do procedimento experimental.



Figura 4: Resumo do procedimento experimental. DMF: dilatação mediada pelo fluxo. MP: mobilização passiva.

2.7. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SAS Software 8.0. O nível de significância foi definido em $p < 0,05$. Para análise de dados, os efeitos pré e pós-intervenção foram considerados para o grupo estudado, utilizando o teste de T pareado. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o software GPower 3.1.3, considerando a variável de desfecho DMF, com base em nosso estudo piloto, para um nível de significância $\alpha = 5\%$ e poder de estudo de 80%.

3. Resultados

3.1. Características clínicas dos pacientes

A tabela 1 apresenta as características dos pacientes do presente estudo. 25 pacientes participaram do estudo, 11 (44%) homens e 14 mulheres (56%), com média de idade de 56 ± 12 anos. A principal origem da sepse foi respiratória, representando 64% da amostra. Todos os pacientes estavam sedados e em ventilação mecânica invasiva. No momento da mobilização passiva todos os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis e 76% faziam uso de algum tipo de droga vasoativa.

Em relação aos exames laboratoriais, todos os pacientes estavam com leucocitose (leucócitos $> 10.000 \text{ n}^\circ/\text{mm}^3$) e aumento da proteína c-reativa ($> 1 \text{ mg/dL}$), o que caracteriza a presença de um processo inflamatório. Os valores do log-lactato também estavam acima da normalidade ($> 2 \text{ mmol/L}$). Os pacientes também apresentaram alteração da função renal caracterizada pelo aumento da creatinina ($> 1,2 \text{ mg/dL}$) e função hepática sem alteração, uma vez que a média da bilirrubina total encontrava-se dentro da normalidade ($< 1,2 \text{ mg/dL}$). As médias do APACHE II e SOFA score foram de 30 ± 6 e 11 ± 2 , respectivamente.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes do estudo.

| Características | n = 25 |
|-------------------------------|---------------|
| Idade, anos | 56±12 |
| Mulheres, n (%) | 14 (56) |
| Massa, kg | 71±9 |
| Altura, cm | 163±1,4 |
| IMC, kg/m ² | 27±3 |
| Origem da sepse, n (%) | |
| Respiratória | 16 (64) |
| Abdominal | 4 (16) |
| Urinária | 3 (12) |
| Meningite | 1 (4) |
| Cutânea | 1 (4) |
| Choque séptico/sepse | 19/6 |
| Dados clínicos | |
| Temperatura, °C | 37±0,9 |
| FC, bpm | 107±17 |
| FR, bpm | 17±7 |
| PAS, mmHg | 121±15,5 |
| PAD, mmHg | 72,7±11,9 |
| PAM, mmHg | 88±12 |
| SpO ₂ , % | 96,8±1,9 |
| SOFA | 11±2 |
| APACHE II | 30±6 |
| Mortalidade do APACHE, % | 67±18,8 |
| Exames laboratoriais | |
| pH | 7,34±0,09 |
| PCR, mg/dL | 14±9 |
| Hemoglobina, g/dL | 10±2 |

| | |
|---|-----------------|
| Leucócitos, n ^o /mm ³ | 20.616±11.255 |
| Plaquetas, n ^o /mm ³ | 270.280±143.000 |
| Log-lactato, mmol/L | 2,5±1,09 |
| Creatinina, mg/dL | 2,4±1,4 |
| Bilirrubina total, mg/dL | 1,04±1,08 |
| VMI | |
| PEEP, cmH ₂ O | 12±2 |
| FiO ₂ , % | 40±10 |
| Drogas vasoativas | |
| Algum tipo de DVA, n (%) | 19 (76) |
| Noradrenalina, ml/hr | 14±17 |
| Dobutamina, ml/hr | 2±4 |

Valores expressos média ± desvio-padrão. IMC: índice de massa corpórea. FC: frequência cardíaca. FR: frequência respiratória. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. SpO₂: saturação periférica de oxigênio. PCR: proteína c-reativa. VMI: ventilação mecânica invasiva. PEEP: pressão expiratória positiva ao final da expiração. FiO₂: fração inspirada de oxigênio. DVA: droga vasoativa.

3.2. Função endotelial

As variáveis da função endotelial antes e depois da mobilização passiva (MP) estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Variáveis representativas da função endotelial.

| | Antes MP | Depois MP | p valor |
|---|-----------------|------------------|----------------|
| Diâmetros | | | |
| Diâmetros basais, mm | 3,67±0,70 | 3,58±0,74 | 0,12 |
| Diâmetros HR, mm | 3,85±0,73 | 4,15±0,74 | <0,001 |
| % DMF | 5,07±8,97 | 17,07±8,08 | <0,001 |
| Δ DMF, mm | 0,17±0,31 | 0,57±0,22 | <0,001 |
| Fluxos | | | |
| Velocidades de picos de fluxos basais, cm/s | 59,75±29,44 | 68,22±26,14 | 0,05 |
| Velocidades de picos de fluxos HR, cm/s | 71,85±29,34 | 95,32±32,28 | <0,001 |
| Shear-rate, s | 210,82±110,43 | 288,48±140,88 | <0,001 |
| Δ DMF/SR, mm/s | 0,0013±0,0031 | 0,0024±0,0015 | 0,03 |

Valores expressos média ± desvio-padrão. DMF: dilatação mediada pelo fluxo. %: alteração relativa. Δ: alteração absoluta. HR: hiperemia reativa. SR: *shear-rate*.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os diâmetros basais ($p = 0,12$). A média dos diâmetros após hiperemia reativa (HR) depois da MP foram maiores comparados aos mesmos diâmetros antes da mobilização ($p < 0,001$). A DMF relativa antes da MP apresentou uma média de $5,07 \pm 8,97\%$, caracterizando a presença da disfunção endotelial na sepse. Após a MP a média da DMF aumentou para $17,07 \pm 8,08\%$ ($p < 0,001$). Foi observado também aumento da DMF absoluta ($p < 0,001$). A resposta da DMF (% DMF depois da MP - % DMF antes da MP) frente à MP foi de $11,99 \pm 10,46\%$.

Em relação à variável fluxo, não foram observadas diferenças estatísticas entre as velocidades de pico de fluxo basais ($p = 0,05$). A média da velocidade de pico de fluxo HR

antes da MP foi de $71,85 \pm 28,34$ cm/s e após a MP foi observado um aumento para $95,32 \pm 32,28$ cm/s ($p < 0,001$). O *shear-rate* (SR) e DMF normalizada ($\Delta\text{DMF}/\text{SR}$) também aumentaram após a MP.

4. Discussão

O objetivo deste estudo foi investigar a resposta da FE após um protocolo de mobilização passiva em pacientes com sepse. O principal achado deste estudo foi que o estímulo causado pela mobilização passiva precoce nos pacientes com sepse e choque séptico resultou em melhora da FE. Observamos o aumento da DMF relativa, absoluta e normalizada, além do aumento na velocidade do pico de fluxo e do *shear-rate*, imediatamente após a intervenção. A partir desses achados podemos confirmar nossa hipótese de que o estímulo de mobilização passiva é capaz de aumentar a FE agudamente em pacientes sépticos.

A sepse e choque séptico estão associados à grave disfunção endotelial (DE) (Ince et al., 2016). Vaudo et al. (2008) e Becker et al. (2012), avaliaram a FE de pacientes em sepse e choque séptico usando a técnica da DMF da artéria braquial e observaram que a porcentagem da DMF estava precocemente diminuída, valores menores de 7%, nas primeiras 24 horas do diagnóstico clínico. Em nosso estudo todos os pacientes foram avaliados nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse e/ou choque séptico, e observamos valores comparáveis de DMF ($5,07 \pm 8,97\%$). Os valores de normalidade estão entre 7-10% e valores abaixo caracterizam a DE (Becker et al., 2012; Corretti et al., 2002).

A produção do NO a partir da L-arginina é responsável pela vasodilatação, tanto em condições fisiológicas como na vigência de processo infeccioso. Na sepse, a enzima i-NOS é ativada por endotoxinas, interferón, TNF-alfa e outros mediadores pró-inflamatórios, resultando em vasodilatação excessiva, perda de tônus vascular e conseqüentemente DE (Ince et al., 2016; Coob et al., 1996; Moncada et al., 1993). Este cenário de perda de homeostasia

endotelial é considerado fundamental para a progressão para falência orgânica durante a sepse (Ince et al., 2016).

Enquanto a i-NOS está ativada, a estimulação da isoforma e-NOS está diminuída, o que leva a um prejuízo da resposta vascular ao estresse por cisalhamento (*shear-stress*), que é o provável mecanismo responsável pela diminuição da DMF em pacientes com sepse (Pyke et al., 2005; Liu e al., 1996). A ação da e-NOS é mediada pela cascata de cálcio-calmodulina, que é estimulada pelo “*shear-stress*” que é o estímulo que o sangue circulante promove nas paredes do endotélio, gerando a resposta vasodilatadora (Pyke et al., 2005; Liu e al., 1996). Paralelo à nossa proposta e aos nossos resultados, embora não possamos confirmar o mecanismo causa e efeito responsável pelo aumento da DMF, acreditamos que a MP aplicada tenha promovido o aumento do fluxo sanguíneo e conseqüentemente o “*shear-stress*”, o que contribuiu para o mecanismo de vasodilatação fisiológico logo após a intervenção. Nelson et al. (2016), observaram aumento do fluxo sanguíneo após dois minutos de mobilização passiva de um único membro inferior em pacientes com sepse na UTI, o que enfatiza que esse tipo de estímulo pode influenciar o endotélio.

Nós observamos aumento da DMF relativa ($17,07 \pm 8,08\%$) e absoluta ($0,57 \pm 0,22\text{mm}$), imediatamente após a MP. O tempo total da mobilização em nossa intervenção foi de aproximadamente 15 minutos e foi capaz de gerar um estímulo que resultou em uma resposta endotelial. Outros pesquisadores encontraram aumento das mesmas variáveis após o exercício, mas com diferentes populações e intensidades. Currie et al (2012), avaliaram a DMF em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) após exercício contínuo moderado com duração de 30 minutos e do exercício intervalado de alta intensidade em cicloergômetro com duração de 10 minutos. Estes autores encontraram aumento da DMF absoluta ($0,24 \pm 0,18\text{mm}$ para $0,31 \pm 0,24\text{mm}$) em ambos os protocolos sem diferença entre as intensidades de exercício, no entanto, diferente do nosso estudo em que avaliamos

imediatamente após a MP, a DMF foi realizada 60 minutos após o término dos exercícios. Zhu et al. (2010), avaliaram a DMF em obesos que realizaram 45 minutos de exercício em esteira (80% de FCmax) e observaram um aumento na DMF relativa 1 hora ($7,3\pm 3,5\%$ para $9,5\pm 4\%$) e 2 horas após o exercício ($11\pm 4,3\%$).

Similar à nossa avaliação imediatamente após o exercício, Tjonna et al. (2011) encontraram aumento da DMF relativa em indivíduos com síndrome metabólica, após exercício em esteira (5% para 11%). Os autores citados acima sugerem que o aumento da DMF pode ser atribuído ao estímulo causado pelo exercício, já que o exercício agudo aumenta o fluxo sanguíneo e o esforço de cisalhamento, gerando, conseqüentemente, a resposta vasodilatadora (Currie et al., 2012; Tjonna et al., 2011; Zhu et al., 2010; Zhu et al., 2007).

Em contraste com os nossos achados, outras pesquisas encontraram a diminuição da DMF após o exercício agudo (Atkinson et al., 2015; Dawson et al., 2013; Birk et al., 2013; Green et al., 2004). Alguns autores já estudaram o comportamento dessa resposta e até o momento não há um padrão linear ao longo do tempo, o que sugere que o momento da avaliação após o estímulo deve ser sempre considerado (Dwason et al., 2013). Estudos anteriores identificaram que esta resposta é bifásica, ou seja, com diminuição imediata, seguida por aumento transitório, antes de retornar aos níveis basais da DMF (Atkinson et al., 2015; Dwason et al., 2013; Green et al., 2004). Bailey et al. (2017), observaram diminuição da DMF imediatamente após o exercício de alta intensidade em idosos, e depois observaram aumento, mesmo quando medido 60 minutos após. Johnson et al. (2012), avaliaram a DMF em atletas saudáveis imediatamente após o exercício em esteira de alta intensidade e encontraram diminuição inicial, que normalizou 1 hora após o término do exercício.

Outros autores encontraram diminuição da DMF após 30 minutos de exercício de alta intensidade em cicloergômetro, em homens saudáveis e as respostas da DMF retornaram aos níveis basais em 60 minutos (McClellan et al., 2015). Estes achados favorecem a conclusão de

uma mudança bifásica na DMF após o exercício, mas os mecanismos envolvidos neste comportamento ainda são desconhecidos. Os autores sugerem que as disparidades encontradas na literatura sobre a resposta da DMF estão associadas à intensidade do exercício, tempo em que a DMF é avaliada, além do tipo de população estudada (Dawson et al., 2013). Embora a resposta aguda após diferentes modos, intensidades e durações de exercícios tenha sido investigada, nenhum estudo foi encontrado na literatura que avaliou o efeito de qualquer tipo de exercício no endotélio, como estratégia reabilitadora, de pacientes sépticos e de acordo com nosso conhecimento, esta é a primeira evidência.

Em relação à variável fluxo, nosso estudo encontrou maior velocidade de pico de fluxo e *shear-rate* após a MP. Esses achados reforçam a sugestão de que o endotélio respondeu ao estímulo agudo causado pela mobilização. Bailey et al. (2017) também encontraram aumento no fluxo sanguíneo e *shear-rate* após os exercícios de moderada e alta intensidade em idosos saudáveis. McClean et al. (2015) observaram a mesma resposta após o teste máximo de esteira em homens saudáveis. A DMF normalizada pelo *shear-rate* ($\Delta \text{FMD} / \text{SR}$) também aumentou imediatamente após a MP ($0,0024 \pm 0,0015 \text{mm/s}$). Outros autores encontraram resposta semelhante, Currie et al (2012) ao avaliar a DMF 60 min após exercício em esteira em indivíduos com DAC e McClean et al. (2015) 90 minutos após o exercício de alta intensidade com indivíduos saudáveis. Os autores sugerem o uso da DMF normalizada pelo *shear-rate* para controlar a grande variabilidade entre sujeitos no *shear-stress* induzido pela hiperemia reativa (McClean et al., 2015; Currie et al., 2012; Padilla et al., 2008). Portanto, esses achados reforçam os nossos resultados quanto à influência da mobilização passiva na função endotelial avaliada imediatamente após a intervenção.

De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o efeito da MP sobre a FE de pacientes sépticos. Embora este estudo tenha avaliado os momentos pré e pós- intervenção, não é possível concluir de que forma esta resposta na função endotelial

repercuta no estado clínico do paciente, o que deverá ser investigado em estudos futuros. No entanto, podemos inferir que a intervenção aplicada foi capaz de estimular pelo mecanismo fisiológico do endotélio o aumento do fluxo sanguíneo, aumento do *shear-rate* e consequentemente da vasodilatação observada pela alteração do diâmetro da artéria braquial.

Existem algumas limitações em nosso estudo que devem ser mencionadas. Primeiro, nós não temos dados prévios a internação sobre a função endotelial desses pacientes, uma vez que muitas condições e comorbidades podem afetá-la. Segundo, nós não avaliamos a vasodilatação independente do endotélio com utilização da nitroglicerina. Terceiro, em estudos futuros, seria interessante avaliar a DMF em outros momentos após a mobilização passiva, fazer acompanhamento das medidas utilizadas após o estímulo, a fim de observar a resposta do endotélio ao longo do tempo. Finalmente, seria importante avaliar se esta resposta afeta a melhora clínica em vários aspectos quando comparada a grupos que não fizeram essa intervenção.

5. Conclusão:

Concluimos que o estímulo da mobilização passiva, utilizado como estratégia reabilitadora, foi capaz de aumentar agudamente a função endotelial em pacientes sépticos. O aumento do DMF após a mobilização precoce serve como evidência científica para o uso da mobilização passiva no paciente crítico, no entanto, estudos futuros devem se ater a avaliar se essa melhora na FE observada tem repercussões na melhora clínica, o que pode representar um avanço no cuidado desse paciente. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para a prática da MP e estimulem a pesquisas adicionais sobre o assunto.

6. Referências:

- Anderson, T.J.; Phillips, S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis.* v.57, n. 5, p.497-509, 2015.
- Anderson, T.J.; Uehata, A.; Gerhard, M.D.; Meredith, I.T.; Knab, S.; Delagrangue, D.; Lieberman, E.H.; Ganz, P.; Creager, M.A.; Yeung, A.C.; Selwyn, A.P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* v. 26, p. 1235–1241, 1996.
- Atkinson, C.L.; Carter, H.H.; Dawson, E.A.; Naylor, L.H.; Thijssen, D.H.; Green, D.J. Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation. *Eur J Appl Physiol.* v. 115, p. 1705-1713, 2015.
- Bailey, T.G.; Perissiou, M.; Windsor, M.; Russell, F.; Golledge, J.; Green, D.J.; & Askew, C.D. Cardiorespiratory fitness modulates the acute flow-mediated dilation response following high-intensity but not moderate-intensity exercise in elderly men. *Journal of Applied Physiology.* v. 122, n. 5, p. 1238-1248, 2017.
- Becker, L. et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J of Critical Care.* v. 27, p. 316, 2012.
- Birk GK, Dawson EA, Batterham AM, Atkinson G, Cable T, Thijssen DH, Green DJ. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. *Int J Sports Med.* v. 34, p. 409-414, 2013.
- Brandão, A.H.F. et al. Practical applications of flow-mediated dilatation of brachial artery in Gynecology and Obstetrics. *Femina.* v. 38, p. 5, 2010.
- Cabral, M.D. et al. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 53, p. 3, 2009.
- Celermajer, D.S.; Sorensen, K.E.; Gooch, V.M.; Spiegelhalter, D.J; Miller, O.I.; Sullivan, I.D.; Lloyd, J.K.; Deanfield, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* v. 340, p. 1111–1115. 1992.
- Christofolletti, G.; Pinheiro, A.R. Fisioterapia motora em pacientes internados na unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática. *Rev Bras Ter Intensiva.* v. 24, n. 2, p. 188-196, 2012.
- Clark, D.E.; Lowman, J.D.; Matthews, H.M.; Reiff, D.A. Effectiveness of an early mobilization protocol in a trauma and burns intensive care unit: a retrospective cohort study. *Phys Ther.* v. 93, n. 2, p.186-196, 2013.

Cobb, J.P.; Danner, R.L. Nitric oxide and septic shock. *JAMA*. v. 275, p. 1192– 1196, 1996.

Corretti, M.C. et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. v. 39, p. 257-65, 2002.

Currie, K.D.; McKelvie, R.S.; MacDonald, M.J. Flow-mediated dilation is acutely improved after high-intensity interval exercise. *Med Sci Sports Exerc*. v. 44, p. 2057–2064, 2012.

Dantas, C.M. et al. Influência da mobilização precoce na força muscular periférica e respiratória em pacientes críticos. *Rev Bras Ter Intensiva*. v. 24, n. 2, p. 173-178, 2012.

Dawson, E.A.; Green, D.J.; Cable, N.T.; Thijssen, D.H. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*. v. 115, p. 1589-1598, 2013.

De Souza, C.A. et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. v. 102, p. 351-1357, 2000.

Dünser, M.W. et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med*. v. 38, p. 557-574, 2012.

França, E.E.T. et al. Fisioterapia em pacientes críticos adultos: recomendações do departamento de fisioterapia da associação de medicina intensiva brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva*. v. 24, p. 6-22, 2012.

Freitas, E.R.F.S.; Bersi, R.S.S.; Slembariski, S.C.; Sato, A.P.A.; Carvalho, M.Q. Efeitos da mobilização passiva nas respostas hemodinâmicas agudas em pacientes sob ventilação mecânica. *Ver Bras Ter Intensiva*. v. 24, n. 1, p. 72-78, 2012.

Furtado, M.V.; Wolff, H.F.; Lavinsky, M., et al. Sumário das evidências e recomendações para a realização de ecodoppler para avaliar disfunção endotelial – por vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial – como preditor de risco cardiovascular. *Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências*, 2011.

Galleta, F. et al. Endothelium-dependent vasodilation and carotid artery wall remodeling wall in athletes and sedentary subjects. *Atherosclerosis*. In press: 1-9, 2005.

Goslowski M, Piano MR, Bian JT, Church EC, Szczurek M, Phillips SA. Binge drinking impairs vascular function in young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul v. 16, n. 62, p. 201-7, 2013.

Gosselink R, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Care Med.* v. 34, n. 7, p. 1188-99, 2008.

Govindan S, Iwashyna TJ, Odden A, Flanders SA, Chopra V. Mobilization in severe sepsis: an integrative review. *J Hosp Med.* v. 10, n. 1, p. 54-9, 2015.

Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, and Taylor R. Effect of exercise training on 574 endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* v. 561, p. 1-25, 2004.

Groot, H.J.; Trinity, J.D.; Layec, G.; Rossman, M.J.; Ives, S.J. Richardson, R.S. Perfusion pressure and movement-induced hyperemia: evidence of limited vascular function and vasodilatory reserve with age. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* v. 304, p. H610–H619, 2013.

Hallmark R, Patrie JT, Liu Z, Gaesser G a, Barrett EJ, Weltman A. The effect of exercise intensity on endothelial function in physically inactive lean and obese adults. *PLoS One* 2014; 9:e85450.

Harris, C.L.; Shahid, S. Physical therapy-driven quality improvement to promote early mobility in the intensive care unit. *Bayl Univ Med Cent.* v. 27, n. 3, p. 203-207, 2014.

Hawiger, J.; Veach, R.A.; Zienkiewicz, J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost.* v. 13, p. 1743-56, 2015.

Hodgson, C.L. et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care.* v. 18, p. 658, 2014.

Huang, A.L. et al. Predictive value of reactive hyperemia of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* v. 27, p. 2113-2119, 2007.

Hwang, I.C. et al. Impact of acute exercise on brachial artery flow-mediated dilatation in young healthy people. *Cardiovascular Ultrasound.* v. 10, p. 39, 2012.

Ince, C.; Mayeux, P.R.; Nguyen, T.; Gomez, H.; Kellum, J.Á.; Ospina-Tascón, G.A.; Hernandez, G.; Murray, P.; Backer, D. The Endothelium in sepsis. *Shock* v. 45, n. 3, p. 259–270, 2016.

Johnson, B.D.; Padilla, J.; Wallace, J.P. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *Eur J Appl Physiol.* v. 112, p. 33–42, 2012.

Kayambu, G.; Boots, R.J.; Paratz, J.D. Early rehabilitation in sepsis: a prospective randomized controlled trial investigating functional and physiological outcomes The i-PERFOM Trial (Protocol Article). *BMC Anesthesiology.* v. 11, p. 21, 2011.

Lima NP, Silva GM, Park M, Pires-Neto RC. Mobility therapy and central or peripheral catheter-related adverse events in an ICU in Brazil. *J Bras Pneumol*. v. 41, n. 3, p. 225-30, 2015.

Laughlin, M.H.; Newcomer, S.C.; Bender, S.B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol*. v. 104, p. 588–600, 2008.

Liu, V.; Escobar, G.J; Greene, J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. v.312, n. 1, p. 90-92, 2014.

Liu, S.F.; Adcock, I.M.; Old, R.W.; Barnes, P.J.; Evans, T.W. Differential regulation of the constitutive and inducible nitric oxide synthase mRNA by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Crit Care Med* 1996; 24: 1219–1225.

Machado, F.R. Sepsis: um problema de saúde pública. Instituto Latino-Americano para estudos da sepse (ILAS), 2015.

McClellan, C.; Harris, R.A.; Brown, M.; et al. Effects of exercise intensity on postexercise endothelial function and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. v.2015, p.8, 2015.

Meirelles, C.M.; Leite, S.P.; Montenegro, C.A.B.; Gomes, P.S.C. Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultrassonografia. *Arq Bras Cardiol*. v. 3, p.176-83, 2007.

Moncada, S.; Higgs, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. v. 329, p. 2002–2012, 1993.

Morris, P.E. et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. v. 36, n. 8, p. 2238-43, 2008.

Mortensen SP, Askew CD, Walker M, Nyberg M, Hellsten Y. The hyperaemic response to passive leg movement is dependent on nitric oxide: a new tool to evaluate endothelial nitric oxide function. *J Physiol*. v. 590, p. 4391–4400, 2012.

Nelson, A.D.; Rossman, M.J.; Witman, M.A.; Barrett-O’Keefe, Z.; Groot, J.; Garten, R.S.; Richardson, R.S. Nitric oxide-mediated vascular function in sepsis using passive leg movement as a novel assessment: a cross-sectional study. *J Appl Physiol*. v. 120, p. 991–999, 2016.

Padilla, J.; Johnson, B.D.; Newcomer, S.C.; Wilhite, D.P.; Mickleborough, T.D.; Fly, A.D.; Mather, K.J.; Wallace, J.P. Normalization of flow-mediated dilation to shear stress area under the curve eliminates the impact of variable hyperemic stimulus. *Cardiovasc Ultrasound*. v. 4, n.6, p.44, 2008.

Pechánová, O.; Simko, F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance. *Physiol Res*. v. 2, p. 7-16, 2007.

Pyke, K.E.; Tschakovsky, M.E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. v. 568, p. 357–369, 2005.

Ratiani, L. et al. Altered microcirculation in septic shock. *Georgian Med News*. v. 244-245, p. 16-24, 2015.

Sampaio, F.B.A.; Alves, W.A.; Magalhães, V.N.O; et al. Utilização do *SOFA*Escore na avaliação da incidência de disfunção orgânica em pacientes portadores de patologia cardiovascular. *Rev SOCERJ*. v. 18, n. 2, 2005.

Sasaki J.E.; Santos, M.G. O papel do exercício aeróbico sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. v. 87, p. e227-e233, 2006.

Savi, A.; Maia, C.P.; Dias, A.S.; Teixeira, C. Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da movimentação passiva dos membros inferiores em pacientes sob ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. v.22, n.4, p.315-20, 2010.

Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

Schulz, E. et al. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. v. 10, p. 1115-26, 2008.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*. v. 373, n. 9678, p. 1874-82, 2009.

Sommers, J.; Engerbert, R.HH.; Dettling-Ihnenfeldt, D.; Gosselink, R.; Spronk P.E.; Nollet, F.; Schaaf, M.V.D. Physiotherapy in intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical Rehab*. v.29, n. 11, p. 1051-1063, 2015.

Stiller, K. Physiotherapy in intensive care. An updated systematic review. *Chest*. v. 144, p. 3, 2013.

Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc.* v. 41, p. 1072–1079, 2009.

Titsworth, W.L. et al. The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg.* v. 116, n. 6, p. 1379-1388, 2012.

Tjonna, A.R.N.T.E.; Rognmo, O.; Bye, A.; Stolen, O.T.; Wisloff, U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *Journal of Strength and Conditioning Research.* v. 25, n. 9, p. 2552–2558, 2011.

Torio, C.M.; Andrews, R.M. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011.

Trinity, J.D.; Groot, H.J.; Layec, G.; Rossman, M.J.; Ives, S.J.; Runnels, S.; Gmelch. B.; Bledsoe A.; Richardson, R.S. Nitric oxide and passive limb movement: a new approach to assess vascular function. *J Physiol.* v. 590, p. 1413–1425, 2012.

Vaudo G et al. Human endothelial impairment in sepsis. *Atherosclerosis.* v. 197, p. 747-52, 2008.

Wexler O, Morgan MA, Gough MS, Steinmetz SD, Mack CM, Darling DC, Doolin KP, Apostolakos MJ, Graves BT, Frampton MW, Chen X, Pietropaoli AP. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. *Crit Care.* v. 16, p. R38, 2012.

Witte, D.R. et al. Is the association between flo-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol.* v. 45, p. 1987-93, 2005.

Zhu, W.; Zeng, J.; Yin, J.; Zhang, F.; Wu H.; Yan, S.; Wang, S. Both flow-mediated vasodilation procedures and acute exercise improve endothelial function in obese young men. *Eur J Appl Physiol.* v. 108, p. 727-732, 2010.

Zhu, W.; Zhong, C.; Yu, Y.; LI, K. Acute effects of hyperglycaemia with and without exercise on endothelial function in healthy young men. *Eur J Appl Physiol.* v. 99, p. 585-591, 2007.

