



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Maria Julia Checo Melger

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E A INFLUÊNCIA DA
NORADRENALINA FRENTE À MOBILIZAÇÃO PASSIVA EM
PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO**

São Carlos

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Maria Julia Checo Melger

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E A INFLUÊNCIA DA
NORADRENALINA FRENTE À MOBILIZAÇÃO PASSIVA EM
PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO**

**Trabalho de Graduação III, apresentado ao curso
de Fisioterapia da Universidade Federal de São
Carlos – Campus de São Carlos, como requisito
parcial para obtenção do grau em Fisioterapia.**

**Orientadora: Prof. Dra. Renata Gonçalves Mendes
Coorientadora: Débora Mayumi Kawakami**

São Carlos

2020

Sumário

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO | 1 |
| OBJETIVO..... | 4 |
| MATERIAIS E MÉTODOS..... | 4 |
| Critérios de inclusão..... | 5 |
| Critérios de não inclusão..... | 5 |
| Critérios de exclusão..... | 5 |
| Aspectos éticos | 6 |
| Planejamento e protocolo | 6 |
| Critérios para interrupção do protocolo..... | 8 |
| Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) | 8 |
| Drogas Vasoativas | 10 |
| ANÁLISE ESTATÍSTICA | 10 |
| RESULTADOS | 11 |
| DISCUSSÃO | 17 |
| CONCLUSÃO..... | 20 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 21 |

RESUMO

Introdução: A sepse atualmente é uma das principais causas de morte hospitalar e quando associada ao uso de medicação vasopressora e lactato $>2\text{mol mmol/L}$ é definida como choque séptico. Este paciente apresenta alterações do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (SNA). Somado a estas informações temos que para estes pacientes hospitalizados e restritos ao leito, a mobilização passiva é uma estratégia muito utilizada, porém ainda se carece de evidência sobre a associação entre a medicação vasoativa na resposta autonômica cardíaca. **Objetivo:** Investigar a presença de associação entre as drogas vasoativas e a resposta da modulação autonômica cardíaca frente à mobilização passiva em pacientes com choque séptico.

Métodos: Estudo prospectivo intervencional. A amostra foi composta por 16 indivíduos com diagnóstico de choque séptico. Foram analisados os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC): DFA, PNS, BF/AF e RMSSD, nos momentos pré, durante e pós mobilização bem como as variações da VFC (deltas: $\Delta\text{mob-pré}$, $\Delta\text{pós-mob}$ e $\Delta\text{pós-pré}$). Para verificar a associação entre a utilização de noradrenalina e VFC, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram encontradas correlações entre a noradrenalina e a variação da VFC conforme exposto: correlações negativas entre 1. noradrenalina e o índice DFA1 ($r=-0,64$; $p=0,009$) e 2. Noradrenalina e relação BF/AF ($r=-0,49$; $p=0,05$) para delta pós-prémob e delta mob-pré, respectivamente. Além de 3. correlações positivas entre noradrenalina e o índice PNS ($r=0,54$; $p=0,032$) para delta mob-pré. **Conclusão:** o uso de noradrenalina está associado a resposta da modulação autonômica cardíaca frente a mobilização passiva em pacientes com choque séptico.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is currently one of the main causes of hospital death and when associated with the use of vasopressor medication and lactate $> 2\text{mol mmol / L}$ is defined as septic shock. This patient has changes in the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system (ANS). In addition to this information, for these hospitalized and bedridden patients, passive mobilization is a widely used strategy, but there is still a lack of evidence on the association between vasoactive medication in the cardiac autonomic response. **Objective:** To investigate the presence of an association between noradrenaline and the response of cardiac autonomic modulation to passive mobilization in patients with septic shock. **Methods:** Prospective interventional study. The sample consisted of 16 individuals diagnosed with septic shock. The heart rate variability (HRV) indices were analyzed: DFA, PNS, BF / AF and RMSSD, in the pre, during and post mobilization moments, as well as the HRV variations (deltas: $\Delta\text{mob-pre}$, $\Delta\text{pos- mob}$ and post-pre). To verify the association between the use of noradrenaline and HRV, Spearman's correlation coefficient was used, with a significance level of 5% ($p < 0.05$). **Results:** Correlations were found between noradrenaline and HRV variation as shown: negative correlations between 1. noradrenaline and the DFA1 index ($r = -0.64$; $p = 0.009$) and 2. Noradrenaline and BF / AF ratio ($r = -0.49$; $p = 0.05$) post-pré mob and delta mob-pre, respectively. In addition to 3. positive correlation between noradrenaline and the PNS index ($r = 0.54$; $p = 0.032$) for mob-pre delta. **Conclusion:** the use of noradrenaline is associated with the response of cardiac autonomic modulation to passive mobilization in patients with septic shock.

INTRODUÇÃO

A sepse é definida como disfunção de órgãos potencialmente fatal causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica pode ser identificada como uma alteração aguda no total SOFA score ≥ 2 pontos consequentes à infecção (SINGHER et al, 2016). No Brasil, a mortalidade por esta doença varia entre 52,2% a 65,3% (BOECHAT et al 2010).

O quadro de sepse consiste na interação entre o agente agressor e a resposta imunológica na qual os macrófagos, monócitos e granulócitos dão início ao processo de combate aos microorganismos invasores. Em seguida, as imunoglobulinas e células imunocompetentes ficam responsáveis por desencadear a resposta imune específica ou resposta imune adaptativa. No entanto, ocorre uma falha desse processo fazendo com que o organismo desenvolva uma resposta inflamatória generalizada (PEREIRA JÚNIOR et al, 1998).

O agravamento do quadro clínico do paciente, sinalizado por hiperlactatemia ou hipotensão refratária à ressuscitação volêmica é uma condição denominada choque séptico. Os pacientes com choque séptico podem ser identificados com hipotensão persistente exigindo vasopressores para pressão média de 65mmHg e ter um nível de lactato sérico > 2 mmol/L (18mg/dL) apesar da ressuscitação adequada do volume.

Nesses casos, há detrimento do fluxo sanguíneo já prejudicado previamente, com possibilidade de disfunções e falência em um ou mais órgãos, tecidos ou sistemas, devido ao prejuízo na distribuição de nutrientes e oxigênio (PEREIRA JÚNIOR et al, 1998). Nas Unidades de Terapia Intensiva a sepse e o choque séptico são complicações bastante comuns, além serem apontados como responsáveis pela principal causa de morte.

Em condições de choque séptico a terapêutica envolve a utilização de agentes vasopressores (HENKIN et al, 2009). Estes agentes vasopressores são drogas químicas que possuem efeitos vasculares, cujo objetivo é minimizar o quadro de hipotensão, gerando a vasoconstrição dos vasos sanguíneos. As drogas mais utilizadas são as catecolaminas também chamadas de aminas vasoativas, entre elas

encontramos a noradrenalina, dopamina, dobutamina, isoprotrenol, vasopressina e adrenalina (OSTINI et al, 1998).

Há de se considerar que o paciente com sepse/choque séptico é considerado um paciente propenso a inúmeras alterações sistêmicas podendo ser citado o comprometimento da função do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (SNA) que é um importante mediador de diversas funções no organismo. Sabe-se que na sepse há uma ativação inadequada do sistema nervoso simpático (SNS) que induz o declínio do sistema imunológico do organismo através da diminuição do transporte de agentes bacterianos e aumento da resposta inflamatória (ANNANE et al 1999, GONÇALVES 2014).

Este comprometimento autonômico é estendido ao desequilíbrio da modulação autonômica cardíaca que prejudica o funcionamento e ajustes cardiovasculares frente a diferentes demandas. No coração esta função e provável desequilíbrio do SNA pode ser avaliado por meio da ferramenta conhecida como variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Portanto, a VFC é considerada uma medida não invasiva que reflete a modulação do SNA, ou seja, o modo que o coração consegue responder aos diferentes estímulos fisiológicos, e também, a alterações do ambiente externo, como na prática de atividades físicas (VANDERLEI et al, 2009).

Considerando que o repouso e a inatividade deste paciente culminam em repercussões negativas como o declínio funcional, atraso no desmame ventilatório, enrijecimento das articulações e contraturas musculares, a mobilização precoce destes pacientes pode auxiliar na prevenção dos efeitos deletérios do imobilismo no leito (YOUNIS et al. 2015). A mobilização deste paciente pode auxiliar na manutenção e minimização de prejuízos hemodinâmicos por meio de ajustes cardiovasculares provocando benefícios para os pacientes com sepse (GLADWELL et al. 2005, FREITAS et al. 2012).

A sepse e o choque séptico, portanto, possuem como sintomas a vasodilatação e grandes perdas hídricas para o espaço intersticial, que por consequência resultam na depressão miocárdica. O comprometimento do fluxo sanguíneo, por sua vez, pode ocasionar o desenvolvimento de disfunções em múltiplos órgãos, fator que eleva a mortalidade dos pacientes (WESTPHAL et al, 2010).

O sucesso do tratamento da sepse está baseado na intervenção precoce, diminuindo assim as chances de mortalidade, além de melhorar o prognóstico. Como dito anteriormente, essa patologia baseia-se numa condição de hipotensão, portanto, muitas vezes há necessidade de utilização de agentes vasopressores (HENKIN et al, 2009).

Os agentes vasopressores são drogas vasoativas usadas frequentemente no tratamento da sepse. Essas substâncias químicas possuem efeitos vasculares, cujo objetivo é inverter o quadro de hipotensão, gerando a vasoconstrição dos vasos sanguíneos. A aplicação de drogas vasopressoras tem como intuito a normatização dos valores de pressão arterial média e melhorar os parâmetros de oxigenação tecidual (TALLO et al, 2008).

As drogas mais utilizadas são as catecolaminas também chamadas de aminas vasoativas, entre elas, a norepinefrina é atualmente a mais utilizada na condição clínica de choque séptico. Logo, o uso de vasopressores deve ser monitorado com abordagem individualizada visando à dose mínima eficaz e desmame o mais rápido possível (OSTINI et al, 1998; ANNANE et al, 2018).

Desse modo, paciente com sepse é considerado um paciente grave, que possui alterações sistêmicas que influenciam diretamente os componentes do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (SNA). Sabe-se que na sepse há uma ativação inadequada do sistema nervoso simpático (SNS) que induz o declínio do sistema imunológico do organismo através da diminuição do transporte de agentes bacterianos e aumento da resposta inflamatória (ANNANE et al 1999, GONÇALVES 2014).

Neste contexto, embora a mobilização seja uma das ferramentas mais utilizadas por fisioterapeutas em âmbito hospitalar não é de nosso conhecimento a resposta autonômica cardíaca de paciente com choque séptico e, portanto, em uso de drogas vasoativas, visto que estes já apresentam comprometimento autonômico de base somado a influência que estas drogas apresentam no sistema nervoso autonômico.

Sendo assim, hipotetizamos que o uso da droga vasoativa atuará reduzindo a variabilidade da frequência cardíaca.

OBJETIVO

Investigar a presença de associação entre as drogas vasoativas e a resposta da modulação autonômica cardíaca frente à mobilização precoce passiva em pacientes com choque séptico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, onde foram coletados dados de 16 participantes diagnosticados com choque séptico.

O diagnóstico clínico ocorreu de acordo com o Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepsis e Choque Séptico (Singer et al, 2016). Sendo assim, a disfunção orgânica foi representada por um aumento de 2 ou mais pontos no SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*).

| | 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. SOFA Escore.

Complementarmente, a possibilidade da presença de sepse foi observada também diante das manifestações inflamatórias sistêmicas de temperatura axilar acima de 38°C ou hipotermia (temperatura axilar <36°C), taquicardia, (frequência cardíaca >90 batimentos por minuto), taquipneia (>20 respirações por minuto), ou necessidade de ventilação mecânica, leucocitose (>12.000 cel/mm³) ou leucopenia (4000 cel/mm³), ou apresentar uma proporção maior do que 10 células de polimorfonucleares. A necessidade de vasopressores foram confirmadas para estabelecimento do diagnóstico de choque séptico para manter uma pressão arterial média de 65 mm Hg ou superior e com nível de lactato no soro superiores a 2 mmol / L (> 18 mg / dL) na ausência de hipovolemia.

Critérios de inclusão

Os participantes diagnosticados com sepse precisaram preencher requisitos para que pudessem participar do estudo, tais como ter idade maior ou igual a 18 anos, estar em respiração espontânea (suporte de oxigênio ou ar ambiente) ou ventilação mecânica invasiva, com uso de drogas vasoativas e sem contra-indicações para a realização da mobilização precoce passiva.

Critérios de não inclusão

Os participantes que apresentarem arritmias persistentes, como fibrilação atrial, bloqueio átrio-ventricular pré-existente ou taquicardia ventricular, infarto agudo do miocárdio recente, portadores de marca-passo, acidente vascular encefálico, sinais de hipertensão intracraniana, traumatismo crânio-encefálico, doença neuromuscular, índice de massa corporal (IMC) superior a 40, paciente com neoplasia em tratamento quimioterápico, fratura não consolidada, gestantes ou puérperas.

Critérios de exclusão

Participantes que obtiverem um sinal da variabilidade da frequência cardíaca com muitos ruídos que impossibilitem a análise do dado, participantes que forem a óbito entre o momento da triagem e a realização do protocolo.

Aspectos éticos

Os participantes da pesquisa ou responsáveis foram orientados sobre os procedimentos e métodos que foram submetidos, receberam informações a respeito do sigilo dos dados coletados e preservação de suas identidades. Os participantes fizeram parte da pesquisa a partir do momento que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012).

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar (nº 2.363.397) e dos responsáveis pelo Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos e UFSCar, onde obteve aceite (CAAE: 58405916.4.0000.5504).

Planejamento e protocolo

Os participantes foram abordados nas primeiras 48 horas após o estabelecimento do diagnóstico de sepse, com uso de drogas vasoativas. Previamente a aplicação do protocolo experimental, foram observadas as condições relacionadas ao estado de saúde dos participantes.

Na UTI, os participantes estavam monitorizados e assistidos por monitor multiparamétrico com módulo de eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso e pressão arterial. Exames laborais foram feitos rotineiramente a estes pacientes. 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 formulários.

Após o diagnóstico (24h-48h), os participantes foram submetidos ao protocolo experimental se apresentavam no momento da avaliação: temperatura controlada (<37,5°C) e pressão arterial estável (>100 e <150 de pressão arterial sistólica >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.

Os participantes foram submetidos a uma avaliação pré-intervenção com mobilização precoce passiva e uma avaliação pós-intervenção com mobilização precoce passiva, cujo intuito foi de avaliar o impacto da mobilização nos desfechos cardiovasculares e clínicos pelas comparações com as variáveis obtidas no momento pré-intervenção sob ótica da utilização de medicamentos vasopressores. A pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, SpO2 foram mensuradas e acompanhadas antes, durante e após o protocolo.

Mobilização precoce passiva

A mobilização precoce passiva foi baseada no protocolo estabelecido em estudo de Garcia (2019) e Silva (2018).

O protocolo de mobilização precoce passiva foi realizado em membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII) envolvendo as articulações dos tornozelos, joelhos, quadris, ombros, cotovelos e punhos. As articulações dos tornozelos, cotovelos e punhos foram mobilizadas de forma simultânea (realizadas ao mesmo tempo em ambos os hemisférios) e as articulações dos joelhos, quadris e ombros foram mobilizadas de forma alternada (realizada em cada hemisfério por vez).

Foram realizados os seguintes movimentos: dorsiflexão e flexão plantar; flexão e extensão de joelhos/quadril; flexão e extensão de punhos e cotovelos; flexão de ombros. A mobilização foi realizada em todo o arco de movimento sendo realizada três séries de dez repetições para cada articulação com intervalo de 15 segundos entre as séries e intervalos de 30 segundos para a mudança de articulação.

A frequência da mobilização precoce passiva foi mantida com a utilização de um metrônomo sendo um bipe para flexão e um bipe para extensão, totalizando 65 bipes por minuto, com duração total do protocolo de 15 minutos.

A VFC foi captada durante todo o protocolo de mobilização precoce passiva, além de 10 minutos que antecederão o protocolo e 10 minutos posteriores a mobilização. A figura 1 demonstra o protocolo de mobilização precoce passiva.

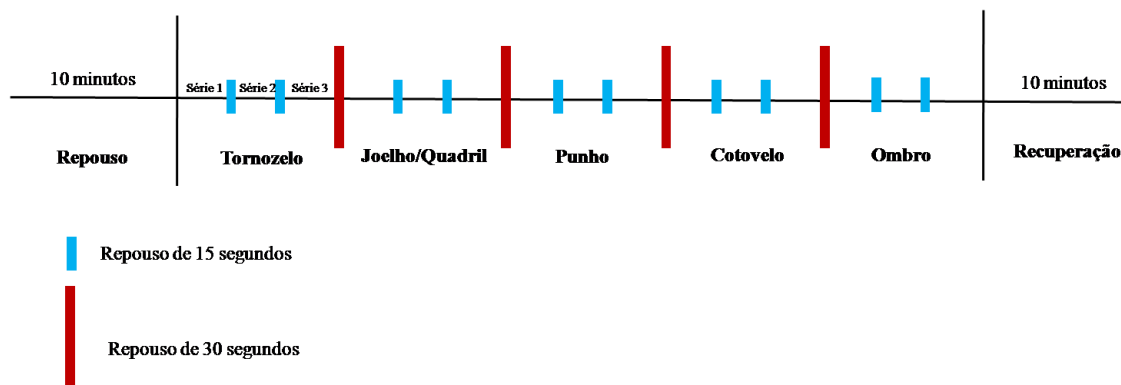


Figura 4- Protocolo de mobilização precoce passiva. Fonte: Garcia, 2019.

Crítérios para interrupção do protocolo

Foram critérios para interrupção do protocolo: 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).

Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A FC e os iR-R foram registrados continuamente na condição pré, durante e após a realização do protocolo de mobilização precoce passiva, utilizando um sistema de telemetria Polar S810i (Polar S810i, Kempele, Oulu, Finlândia). Para análise da VFC, todos os batimentos ectópicos ou artefatos do sinal foram analisados por inspeção visual na tela do computador e os iR-R que diferirem ± 20 bpm da média do período analisado foram excluídos. Uma série contendo 300 iR-R sequenciais mais estáveis coletados foram analisados com o software Kubios HRV Analysis software (MATLAB, version2 beta, Kuopio, Finland) que foi instalado em um computador.

A VFC foi analisada por medidas lineares no domínio do tempo e da frequência, além da análise de índices não lineares através da Detrended Fluctuation Analysis (DFA) e análise do PNS (parasympathetic nervous system).

A média da FC (média FC) e média dos iR-R (média RR) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD) foram computados como medidas no domínio do tempo (Freeman et al, 2006).

A VFC no domínio da frequência foi calculada pela transformada rápida de Fourier e avaliada a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (BF/AF) (Freeman et al, 2006).

A VFC avaliada de forma não linear, foi realizada a partir da Detrended Fluctuation Analysis (DFA) que é um método de correlação entre sinais internos de forma a quantificar a presença ou não de correlação fractal em intervalos RR, através de escalas e índices específicos: DFA 1 e DFA 2. Os valores de DFA 1 e DFA 2 devem ser: valor 0,5 correspondente a aleatoriedade; comportamento caótico indicado pelo valor 1,0; e valor 1,5 correspondendo a regularidade (Catai et al, 2019). Para a análise com a droga vasoativa foram utilizados os índices obtidos nos diferentes momentos bem como a variação da VFC nos deltas: $\Delta_{\text{mob-pré}}$, $\Delta_{\text{pós-mob}}$ e $\Delta_{\text{pós-pré}}$.



Figura 2: Ilustração esquemática da imagem do software de análise dos sinais de FC.

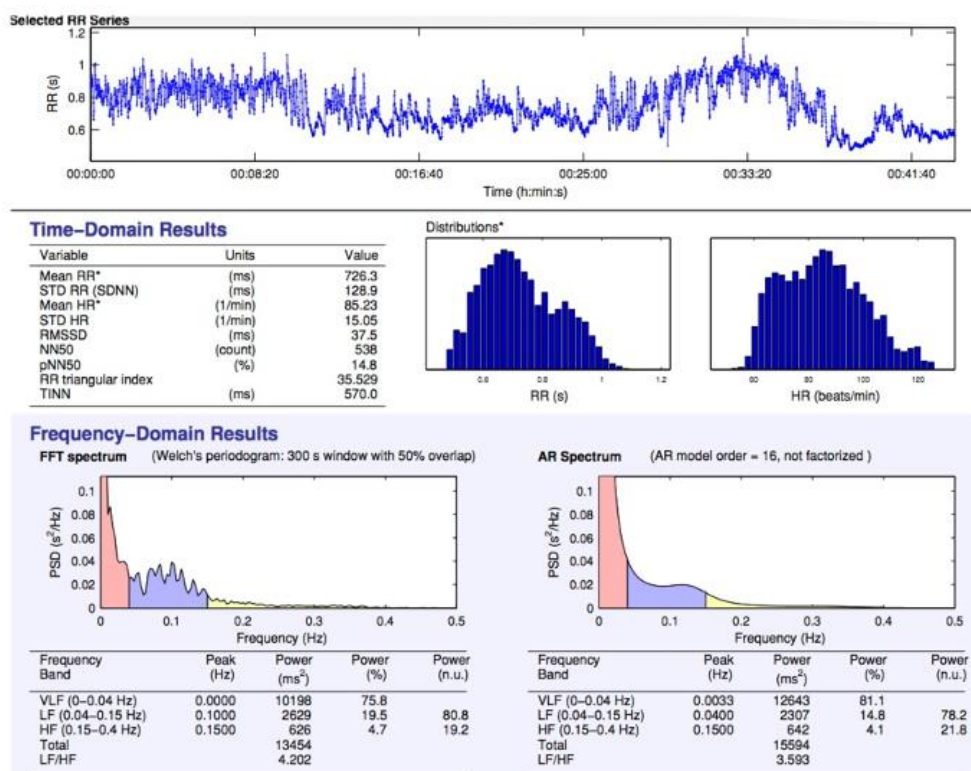


Figura 3: Ilustração esquemática do relatório Kubios.

Drogas Vasoativas

A medicação utilizada pelo participante foi anotada de forma individualizada no momento da avaliação e intervenção. Foram coletados dados como o tipo e a dosagem das drogas vasoativas utilizadas. É comum, serem utilizadas dopamina e norepinefrina, consideradas padrão ouro no tratamento de choque séptico (ZHANG e CHEN, 2016).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise da normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal estão apresentados segundo média \pm desvio padrão. Todas as análises estatísticas foram processadas no software Sigma Plot 11.0. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$. Para verificar a associação entre a

utilização de drogas vasoativas e a VFC, foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para o coeficiente de correlação foi utilizada a classificação proposta por (MUNRO, 2001), sendo considerada uma correlação pequena: valores de 0 a 0,25; baixa de 0,26 a 0,49; moderada de 0,50 a 0,69; alta de 0,70 a 0,89; e muito alta de 0,90 a 1,00.

RESULTADOS

Na amostra total foram coletados 16 participantes, no entanto, resultados relacionados a variabilidade da frequência cardíaca estão representados por 15 participantes devido à impossibilidade de análise de um sinal por presença de ruídos extremos.

Na tabela 1, encontram-se os dados de caracterização da amostra. Assim, podemos observar que a amostra foi composta por 50% do sexo feminino e 50% do sexo masculino, com idade aproximada de 55 anos e em maioria (43,8%) com sepse de origem respiratória.

No momento da avaliação e realização do protocolo de mobilização precoce passiva, os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis em uso de drogas vasoativas, sendo o uso da noradrenalina em média $16,8 \text{ ml/h} \pm 12$ (utilizada em todos os participantes) e dobutamina em média $10,3 \pm 8,3 \text{ ml/h}$ (utilizada em somente 3 participantes e associada a noradrenalina).

Dados do SOFA e APACHE II revelam os critérios para diagnóstico de sepse e a gravidade dos pacientes nas primeiras 24/48hrs de internação hospitalar, com mortalidade acima de 60%, sendo que 68,8% da amostra evoluiu à óbito em tempo médio de internação hospitalar de 10 dias $\pm 5,5$.

Em relação aos exames laboratoriais, pode-se observar que os participantes apresentam leucocitose (leucócitos $> 10.000 \text{ n}^{\circ}/\text{mm}^3$) e também aumento da Proteína C-reativa (PCR) ($>1 \text{ mg/dL}$) evidenciando presença de infecção no organismo. Além disso, apresentaram valores alterados de Log Lactato ($>2 \text{ mmol/L}$) revelando hipoperfusão tissular e aumento nos níveis de creatinina e bilirrubina, caracterizando alterações na função renal e hepática.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes.

| Características | TOTAL n= 16 |
|---|--------------------|
| Idade, anos | 55,5±11,1 |
| Mulheres, n (%) | 8 (50) |
| Massa, kg | 70,6±10,4 |
| Altura, cm | 1,6±0,1 |
| IMC, kg/m ² | 26,6±4,1 |
| Origem da sepse, n (%) | |
| Respiratória | 7 (43,8) |
| Abdominal | 4 (25) |
| Urinária | 4 (25) |
| Cutânea | 1 (6,3) |
| Dados clínicos | |
| Temperatura, °C | 36,8±0,7 |
| FC, bpm | 104,1±24,5 |
| FR, bpm | 19,9±4,3 |
| PAM, mmHg | 88,1±15,3 |
| SpO ₂ , % | 97,2±1,5 |
| SOFA | 12,6±2,7 |
| APACHE II | 30,9±5,2 |
| Tempo de internação UTI, dias | 10,5±5,5 |
| Mortalidade do APACHE, % | 65,7±18,3 |
| Óbitos, n (%) | 11(68,8) |
| Exames laboratoriais | |
| pH | 7,3±0,08 |
| PaO ₂ mmHG | 92,5±18,9 |
| PaCO ₂ mmHG | 42,1±19,1 |
| PCR, mg/dL | 17,3±9,5 |
| Hemoglobina, g/dL | 9,65±2,1 |
| Leucócitos, n ^o /mm ³ | 19.781,2±13.072,8 |
| TNFα, mm ³ | -13,098±8,2 |
| IL-6, mm ³ | 375,578±426,2 |
| Plaquetas, n ^o /mm ³ | 209933,3 ±116933,1 |
| Log-lactato, mmol/L | 2,7±1,4 |
| Creatinina, mg/dL | 2,962±1,9 |
| Bilirrubina total, mg/dL | 1,1±0,9 |
| VMI | |
| PEEP, cmH ₂ O | 11,1±2,9 |
| FiO ₂ , % | 40,9±15,5 |
| PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg | 259,4±110,8 |
| Drogas vasoativas | |
| Noradrenalina, ml/hr | 16,8±12,0 |
| Dobutamina, ml/hr | 10,3±8,3 |

Valores expressos média \pm desvio-padrão. IMC: índice de massa corpórea. FC: frequência cardíaca. FR: frequência respiratória. 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: drogavasoativa. SOFA: Sequential Organ Failure Score. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II. TNF α : Fator de Necrose Tumoral *Alfa*. IL-6: Interleucina 6. PaO₂: Pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: Pressão arterial de gás carbônico. PaO₂/FiO₂ Relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio.

Foram realizadas análises de correlação entre índices da variabilidade da frequência cardíaca e uso de droga vasoativa (noradrenalina) nos momentos: pré mobilização precoce passiva, durante mobilização precoce passiva e pós mobilização precoce passiva. No entanto, não houve nenhum resultado estatisticamente significativo.

Adicionalmente foram realizadas análises de correlação entre a variação (deltas) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca e uso de droga vasoativa (noradrenalina) considerando-se, mobilização-pré mobilização (Δ mob-pré), pós mobilização-mobilização (Δ pós-mob) e pós mobilização-pré mobilização (Δ pós-pré). Foram analisados os índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca, tais quais: média RR, média FC, BF/AF, rMSSD, PNS, DFA1 e DFA2. Os dados estão expressos na tabela 2. Foram realizadas outras associações entre o uso de droga vasoativa (noradrenalina) com índices da VFC, porém nos momentos Δ mob-pré, Δ pós-mob, Δ pós-pré. Os dados estão expressos na tabela 3.

Tabela 2: Índices da variabilidade da frequência cardíaca nos momentos pré, durante e pós-mobilização precoce passiva e resultados das correlações com uso de noradrenalina.

| Índices da VFC | TOTAL n= 15 | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|--------------|---------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | Pré mobilização passiva | | Mobilização passiva | | Pós mobilização passiva | |
| | média±DP | r (p) | média±DP | r (p) | média±DP | r (p) |
| Índices Lineares | | | | | | |
| Média RR, ms | 677,16±187,38 | -0,25 (0,34) | 659,15±154,57 | -0,38 (0,15) | 662,35±147,15 | 0,48 (0,07) |
| Média FC, bpm | 95,5±24,5 | 0,25 (0,34) | 96,05±23,69 | 0,38 (0,15) | 94,81±21,17 | -0,48 (0,07) |
| rMSSD, ms | 15,4±31,2 | -0,05 (0,83) | 7,84±5,73 | 0,04 (0,85) | 8,86±6,69 | -0,040 (0,88) |
| BF/AF | 1,46±1,89 | 0,019 (0,93) | 3,3±6,87 | -0,065 (0,81) | 1,99±2,04 | 0,069 (0,8) |
| PNS | -1,89±1,69 | -0,23 (0,38) | -2,15±0,86 | -0,13 (0,65) | -2,04±0,70 | -0,46 (0,1) |
| Índices não lineares | | | | | | |
| DFA1 | 0,86±0,31 | 0,21 (0,42) | 1±0,34 | -0,10 (0,69) | 0,93±0,26 | -0,29 (0,32) |
| DFA2 | 0,53±0,23 | -0,03 (0,89) | 0,67±0,22 | 0,005 (0,97) | 0,56±0,23 | 0,39 (0,17) |

Dados apresentados em média±DP, coeficiente de correlação (r) e valor p. VFC: variabilidade da frequência cardíaca. FC: frequência cardíaca. RR: intervalos R-R. rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos. BF/AF: razão entre o componente de baixa frequência e alta frequência. DFA 1 e 2: DetrendedFluctuationAnalysis. PNS: parasympathetic nervous system.

Tabela 3: Variações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (Δ mob-pré, Δ pós-mob e Δ pós-pré) e resultados das correlações com uso de noradrenalina.

| Índices da VFC | TOTAL n= 15 | | | | | |
|-----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|------------------|--------------------------|
| | Δ mob-pré | | Δ pós-mob | | Δ pós-pré | |
| | média±DP | r (p) | média±DP | r (p) | média±DP | r (p) |
| VFC Linear | | | | | | |
| Média RR, ms | -66,13±263,14 | 0,15 (0,55) | -38,39±237,43 | 0,28 (0,3) | -104,52±346,2 | -0,16 (0,5) |
| Média FC, bpm | -3,7±14,95 | -0,10 (0,69) | -7,09±16,44 | -0,43 (0,09) | -10,84±20,1 | 0,07 (0,7) |
| rMSSD, ms | -7,43±33,14 | 0,2 (0,46) | 0,4±6,22 | 0,31 (0,24) | -7,03±33,48 | 0,2 (0,3) |
| BF/AF | 1,53±6,74 | -0,49 (0,05)* | -1,35±6,44 | 0,25 (0,35) | 0,18±0,91 | -0,38 (0,14) |
| PNS | 0,018±1,27 | 0,54(0,03)* | 0,09±0,5 | -0,22 (0,42) | 0,10±1,32 | 0,33 (0,2) |
| VFC Não Linear | | | | | | |
| DFA1 | 0,049±0,30 | -0,46 (0,07) | -0,17±0,49 | -0,13 (0,62) | -0,12±0,5 | -0,64 (<0,01)* |
| DFA2 | 0,065±0,19 | -0,46 (0,07) | -0,17±0,18 | -0,09 (0,73) | -0,10±0,24 | -0,01 (0,96) |

Dados apresentados em média±DP, coeficiente de correlação (r) e valor p. Momento Δ mob-pré: diferença entre índices durante mobilização passiva e pré mobilização passiva. Momento Δ pós-mob: diferença entre os índices pós mobilização passiva e durante mobilização passiva. Momento Δ pós-pré: diferença pós mobilização passiva e pré mobilização passiva. VFC: variabilidade da frequência cardíaca. FC: frequência cardíaca. RR: intervalos R-R. rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos. BF/AF: razão entre o componente de baixa frequência e alta frequência. DFA 1 e 2: DetrendedFluctuationAnalysis. PNS: parasympatheticnervous system.

Os resultados das análises de correlação estão também apresentados por meio de figuras onde constam os coeficientes de correlação de Spearman que demonstraram associações significativas ($p < 0,05$) entre as variáveis da VFC e uso de noradrenalina. De maneira geral podemos dizer que houve significância estatística para as análises do uso de Noradrenalina com PNS, BF/AF, DFA1.

Abaixo estão as figuras de dispersão dos dados (figuras 5,6 e 7) para demonstrar as associações significativas ($p < 0,05$) mencionadas acima.

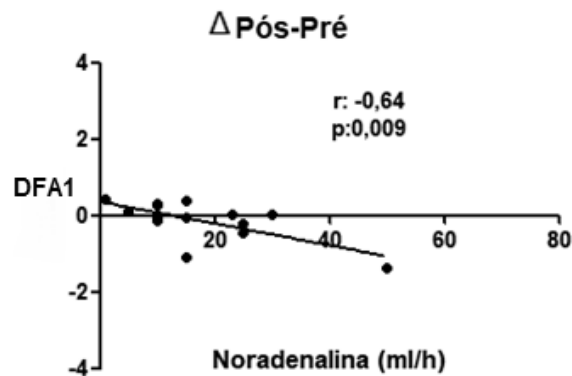


Figura 5. Associação entre delta DFA1 e uso de Noradrenalina considerando pós mobilização passiva e pré mobilização passiva.

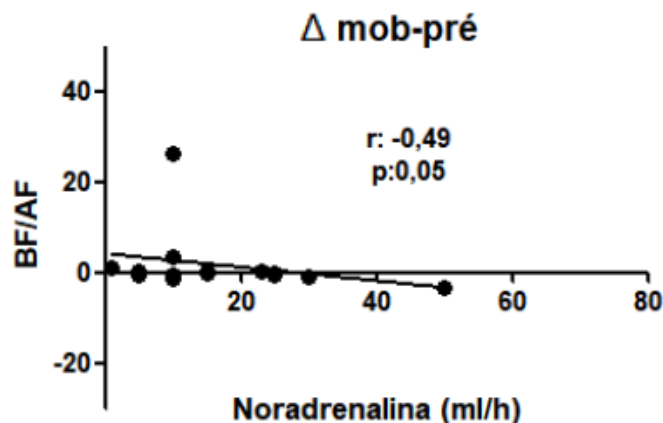


Figura 6. Associação entre a delta BF/AF e uso de Noradrenalina na diferença entre os momentos durante mobilização passiva e pré-mobilização passiva.

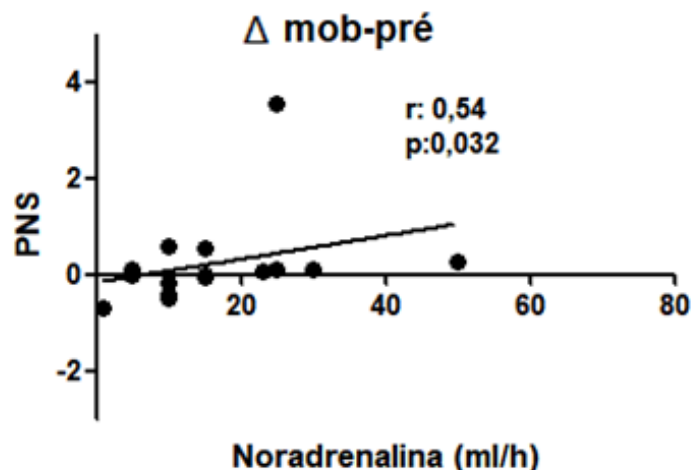


Figura 7. Associação entre delta PNS e uso de Noradrenalina na diferença entre os momentos durante mobilização passiva e pré-mobilização passiva.

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com o objetivo de elucidar lacunas na literatura sobre a mobilização precoce passiva e os índices de VFC em pacientes com choque séptico. A utilização de uma conduta muito realizada por fisioterapeutas intensivistas não havia ainda sido estudada do ponto de vista do sistema nervoso autônomo, no intuito de correlacionar a conduta ao uso de drogas vasoativas em pacientes com choque séptico sob uso de noradrenalina.

Como sabido, pacientes em sepse apresentam um comprometimento do sistema nervoso autônomo e espera-se que diante do uso de drogas vasoativas haja uma influência no funcionamento deste sistema, porém nenhum estudo teve como objetivo analisar a correlação entre uso de noradrenalina e mobilização precoce passiva no contexto específico do choque séptico.

Nos resultados deste estudo, analisando os momentos separadamente (pré mobilização, mobilização e pós mobilização) não obtivemos resultados estatisticamente significativos para nenhum dos momentos. Ou seja, ao que parece a VFC não foi associada pelo uso da droga em determinados momentos fixos. No entanto, quando analisados o comportamento mais dinâmico e representada pela variação da resposta da VFC (delta) obtivemos resultados significativos. O delta de variação entre a mobilização e o repouso pré-intervenções indica a variação necessária para resposta fisiológica adequada enquanto que entre a mobilização e momento pós a resposta de retorno as

variáveis. Já a análise entre os repouso pós e pré representa possível mudança entre a condição basal inicial e final.

Os resultados deste estudo apontaram uma correlação negativa moderada da noradrenalina com o índice alfa 1 (DFA 1) considerando condição final e inicial da modulação, dessa maneira, estaremos avaliando a recuperação ao exercício. Quanto maior a adrenalina menor a variação de DFA. Adicionalmente, uma associação negativa fraca com na relação BF/AF na variação exercício e pré-exercício, isto é, a resposta ao exercício com o uso da noradrenalina. Por fim, uma correlação positiva moderada do índice PNS com o uso de noradrenalina no momento exercício e pré-exercício, ou seja, a recuperação ao exercício, sendo que este índice é responsável por refletir a atividade parassimpática sobre o coração.

A relação BF/AF reflete o balanço simpato vagal do coração, isto é, as alterações dos componentes do sistema nervoso simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA). Em doenças cardiovasculares, a VFC e seus índices estão reduzidos. Na hipertensão arterial, por exemplo, a relação BF/AF encontra-se reduzida quando a VFC de indivíduos hipertensos é comparada a VFC de indivíduos saudáveis. Acredita-se que isso ocorre devido uma hiperatividade simpática (VANDERLEI et al 2009).

Ferreira et al 2010 constata que os índices BF e AF refletem predomínio do sistema nervoso autônomo em jovens saudáveis, cuja VFC encontra-se alta. Neste estudo em questão, observamos menor variação desta relação com aumento de noradrenalina entre o momento da mobilização precoce passiva e o repouso inicial. Dessa forma, a maior dosagem dessa droga vasoativa, menor a relação BF/AF, o que pode ser explicado pelo fato de que a relação representa um predomínio simpático e na vigência de maior quantidade de droga os ajustes autonômicos intrínsecos do coração ficam minimizados.

Em estudo de Pinheiro et al (2017), que investigaram os efeitos da mobilização precoce passiva em pacientes em sepse em sedação profunda, os autores também não encontraram resultados significativos após o protocolo de mobilização precoce passiva, no entanto, a análise não foi realizada comparando os momentos como realizados neste estudo. Outro índice com correlação negativa com o uso de noradrenalina é o DFA1 (alfa 1). O DFA é utilizado para quantificar a propriedade fractal de séries temporais de intervalos RR, cuja

função é detectar anormalidades em indivíduos. O DFA1 relaciona-se com flutuações curtas de tempo da VFC. Em indivíduos saudáveis esse valor deve ficar próximo de 1 (FERREIRA et al 2010). Leite et al 2013 observaram que o índice DFA serve como parâmetro para distinguir indivíduos em condições normais e indivíduos transplantados, além de diferenciar indivíduos com insuficiência cardíaca e transplantados, sendo, portanto, um índice capaz de reconhecer possíveis alterações na VFC e classificá-los.

Neste estudo, encontramos uma correlação moderada ($r = -0,64$) entre o uso de noradrenalina e a variação pós-pré para o índice alfa 1. O índice alfa 1, considerado de curto prazo, reflete o controle parassimpático e associado ao uso de noradrenalina observa-se menor variação no valor desse índice distanciando-se do padrão de normalidade, e também, na VFC dos indivíduos. Indicando uma correlação entre a redução das VFC com o uso de drogas vasoativas em pacientes sépticos (ROY ET AL 2013; GATTI 2015)

Já para o índice PNS é um dado recém utilizado em estudos e ainda há poucos trabalhos que fazem referência a este índice. Sabe-se que esse índice está relacionado ao sistema nervoso parassimpático. De acordo com os dados encontrados neste estudo, quanto maior a dose de noradrenalina, maior será a variação do índice do índice PNS considerando mob-pré. A hipótese que surge entre associação positiva com a noradrenalina e o PNS, é que nos pacientes sépticos, se a noradrenalina estiver alta, o parassimpático se manterá mais elevado, uma vez que, possivelmente, esse sistema não precisará reduzir para realizar a reposta ao exercício, uma vez que a droga vasoativa encontra-se alta.

De acordo com o que sabemos, este é o primeiro estudo a analisar a influência da noradrenalina na VFC de paciente em choque séptico submetido a mobilização passiva, sendo assim, existem algumas limitações a serem expostas, como a presença de comorbidades precedentes a internação hospitalar, a ausência de grupo controle, tamanho amostral pequeno e número de participantes com uso de dobutamina pequeno, limitando a análise da influência de outras drogas vasoativas. Dessa forma, sugerimos que os trabalhos futuros não tenham as limitações descritas.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, podemos concluir que o uso de drogas vasoativas está associado a resposta da modulação autonômica cardíaca frente a mobilização precoce passiva em pacientes com choque séptico. Importante destacar número amostral reduzido e, portanto, novos estudos devem ser desenvolvidos para confirmação de tais achados. Estes dados fornecem conhecimento que auxilia o profissional fisioterapeuta que atua nas unidades de terapia intensiva.

AGRADECIMENTO: Processo nº2019/23545-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

ANNANE, D.; OUANES-BESBES, L.; BACKER, D.B.; GORDONS, A.C.; HERNÁNDEZ, G.; OSLEN, K.M.; et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. **Intensive Care Med**. 44(6); 833-846. 2018.

CÁRNIO EC. New perspectives for the treatment of the patient with sepsis. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2019;27:e3082.

CATAI AM, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Braz J Phys Ther**.2019

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.

FERREIRA. M.T.; MESSIAS, M.; VANDERLEI, L.C.M.; Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. **TEMA Tend. Mat. Apl. Comp**. 2; 141-150. 2010.

FERNÁNDEZ, P.A.; MARTIN, M.R.; SALGADO, J.G.; GARCÍA, D.F. Rehabilitation and early mobilization in the critical patient: systematic review. **J. Phys. Ther. Sci**. 30: 1193–1201, 2018.

FREEMAN JV, DEWEY FE, HADLEY DM, MYERS J, FROELICHER VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. **Prog Cardiovasc Dis**2006;48:342-62.

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.

GARCIA, N. M. Mobilização passiva global como estratégia reabilitadora no paciente crítico com sepse na UTI: respostas da frequência cardíaca e modulação autonômica cardíaca. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, 2019. (Dissertação: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/11272>).

GATTI, M. Variabilidade da Frequência Cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. São José do Rio Preto: Faculdade de medicina de São José do Rio Preto, 2015. (Dissertação: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf)

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

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.

HENKIN, C.S.; COELHO, J.C.; PAGANELLA, M.C.; SIQUEIRA, R.M.; DIAS, F.S. Sepsis: uma visão atual. **Scientia Medica**, Porto Alegre. 19(3); 135-145:2009.

HODGSON, C.; 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. **CritCare**. 18(6): 658. 2014.

LEITE, A.; SILVA, M.E.; ROCHA, A.P. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. **Revista motricidade**. 9 (4); 54-63, 2013.]

MUNRO BH. Correlation. In: Munro BH. Statistical methods for health care research. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott; 2001. p. 223-43.

OSTINI, F.M.; ANTONIAZZI, P.; PAZIN FILHO, A.; BESTETTI, R.; CARDOSO, M.C.M.; BASILE-FILHO, A. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. **Simpósio: medicina intensiva: I. Infecção e choque**, Ribeirão Preto. 31(6); 400-411:1998.

PEREIRA JÚNIOR, G.A.P.; MARSON, F.; ABEID, M.; OSTINI, F.M.; SOUZA, S.H.; BASILE-FILHO, A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Simpósio: medicina intensiva: I. Infecção e choque**, Ribeirão Preto. 31; 349-362:1998.

RHODES, B.S.A.; EVANS, L.E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M.M.; ANTONELLI, M.; FERRER, R.; et al. Campanha Sobrevivendo à Sepse: Diretrizes internacionais para a gestão de sepse e choque séptico: 2016. **CriticalCare Medicine**. 45(3);486-556: 2017.

ROY, B.; GHATAK, S. Métodos não-lineares para avaliar mudanças na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2. **Arq Bras Cardiol**. 101(4):317-327, 2013.

SALES JÚNIOR, J.A.L.; DAVID, C.M.; HATUM, R.; SOUZA, P.C.S.P.; JAPIASSÚ, A.; PINHEIRO, C.T.S.; FRIEDMAN, G.; SILVA, O.B.; DIAS, M.A.; KOTERBA, E.; DIAS, F.S.; PIRAS, D. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. **RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva**. 18(1); 2006.

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.

SILVA, T. R. Impacto da mobilização passiva como estratégia reabilitadora na função endotelial de pacientes críticos com diagnóstico de sepse. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, 2018. (Dissertação: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/11904>).

TALLO, F.S.; GUIMARÃES, H.P.; LOPES, R.D.; VERDRAME, L.S.; LOPES, A.C. Drogas Vasopressoras nos Estados Choque: Qual é a Melhor Opção?. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo. 6:237-242; 2008.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. 24(2); 205-217:2009.

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)**, 4: 47-59, 2015.

YOSHIHARA, J.C.; OKAMOTO, T.Y.; CARDOSO, L.T.Q.; CARRILHO, C.M.D.M.; KAUSS, I.A.M.; CARVALHO, L.M.; QUEIROZ L.F.T.; GRION, C.M.C.; BONAMETTI, A.M. Análise descritiva dos pacientes com sepse ou choque séptico e fatores de risco para mortalidade. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina. 32(2); 127-134:2009.

ZHANG, Z.; CHEN, K. Vasoactive agents for the treatment of sepsis. **Ann Transl Med** 2016;4(17):333.