



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



DÉBORA MAYUMI DE OLIVEIRA KAWAKAMI

**DIFERENTES PADRÕES DE RESPOSTA VASCULAR À
MOBILIZAÇÃO PASSIVA EM PACIENTES COM SEPSE:
INVESTIGAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E CARDIOVASCULAR
DOS PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO
RESPONDEDORES**

SÃO CARLOS - SP

2021



**DIFERENTES PADRÕES DE RESPOSTA VASCULAR À
MOBILIZAÇÃO PASSIVA EM PACIENTES COM SEPSE:
INVESTIGAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E CARDIOVASCULAR
DOS PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO
RESPONDEDORES**

Discente: Débora Mayumi de Oliveira Kawakami

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Feral de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes

Coorientador: Prof^o Dr^o José Carlos Bonjorno Junior

SÃO CARLOS - SP

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Debora Mayumi de Oliveira Kawakami, realizada em 26/03/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)

Prof. Dr. Daniel Lago Borges (UFMA)

Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas (UFAM)

Estudo desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Santa Casa de Misericórdia de São Carlos – São Carlos. Projeto desenvolvido com apoio CAPES (Código de Financiamento 001) e CNPq (Projeto Universal N° 428073/2016-6).

“Há quem acredite que cabe aos outros agir. Mas eu pensei comigo mesma: por que deveria esperar que outra pessoa faça alguma coisa? Por que não dar, eu mesma, um passo adiante?”

- Malala Yousafzai

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais (Mário e Valdevez), à minha irmã Gabriela e à toda minha família, pelo apoio incondicional e pelo incentivo a continuar no caminho dos estudos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me amparar nos momentos de insegurança e ansiedade, por ter me proporcionado saúde e força para perdurar neste caminho e por me rodear de pessoas amorosas, competentes e empáticas para ajudar a trilhar os caminhos vida.

Aos meus pais, Mario e Valderex, exemplos de resiliência e perseverança, que sempre me apoiaram e incentivaram a continuar no caminho dos estudos. À minha irmã, Gabriela, por todas as horas que passamos ao telefone, sempre me aconselhando e escutando meus desabaços.

À toda minha família, meus queridos avós Joana e Luiz, tios e tias, aos meus primos que são como irmãos, por me apoiarem incondicionalmente diante das minhas escolhas de vida. E mais especificamente aos meus primos, Lilian e Júnior, por abrirem caminhos para que pudesse realizar meus sonhos, pelo exemplo de pessoa e profissional que vocês são. Sinto saudades todos os dias, de todos.

Aos meus amigos de faculdade (Naelly, Lucas, Carol e Cintia), pela parceria desde a graduação e pelo incentivo e apoio desde o início desta trajetória na pós-graduação. Vocês são incríveis.

Ao meu paciente e amigo Geraldo e sua esposa Irene, por me acolherem tão bem ainda recém chegada a São Carlos, pelo carinho e por toda compreensão diante da doação do meu tempo à conclusão desta dissertação.

À minha orientadora Prof^a Renata Gonçalves Mendes, por toda paciência, confiança e por toda dedicação à minha formação. Você é um exemplo de pesquisadora e professora. Ao meu coorientador Prof^o Dr^o José Carlos Bonjorno Junior, por todo auxílio na conclusão dessa dissertação.

À banca examinadora, Prof^o Dr^o Daniel Lago Borges e Prof^o Dr^o Guilherme Peixoto Tinoco Areãs, pelo aceite em participar da defesa da dissertação, pelas contribuições e críticas enriquecedoras ao meu crescimento profissional e para aperfeiçoamento do trabalho.

A todos os pacientes que fizeram parte da realização desta pesquisa e aos seus familiares (representantes legais) que concederam aceite para que os mesmos pudessem fazer parte do estudo, e a toda equipe de médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e técnicos de enfermagem da UJI da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, pela paciência e colaboração para finalização desta pesquisa.

Aos meus colegas do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP): Claudio Donisete, Patrícia Camargo, Erika Zavaglia Kabbach, Polliana Batista, Renan Shida, Cássia Goulart, Clara Monteiro, Alessandro Heubel, Viviane Castello Simões, Luciana Di Thommazo, Flávia Caruso, Paula Ricci, Natália Tossini e Profa Audrey Borghi-Silva pela convivência e ensinamentos durante estes dois

anos. E em especial, à minha amiga Nathany Souza Schaufauser, por toda palavra motivadora, por toda ajuda, nas coletas e na vida!

À Santa Casa de Misericórdia de São Carlos por nos oferecerem este espaço para coleta, à esta Universidade (UFSCar) e ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia (PPG-Ft), por proporcionarem as melhores condições para o desenvolvimento de atividades acadêmicas e de pesquisa.

E por fim, a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para meu crescimento acadêmico e pessoal.

RESUMO

Introdução: A sepse é uma disfunção orgânica grave que cursa com prejuízo endotelial. A mobilização passiva (MP) resulta em aumento do fluxo sanguíneo e do estresse de cisalhamento. A reatividade vascular com aumento do diâmetro vascular tem sido observada como resposta ao exercício físico, porém ainda não exploradas em pacientes com sepse. **Objetivo:** Explorar padrões de resposta vascular a MP e buscar associações com o perfil clínico, modulação autonômica cardíaca (MAC) e rigidez arterial em pacientes com sepse. **Metodologia:** Estudo transversal intervencional de braço único. Foram incluídos 32 pacientes com diagnóstico de sepse. O protocolo de MP constou de movimentos de dorsiflexão/flexão plantar, flexão/extensão de joelhos e quadris, punhos e cotovelos e flexão de ombro em 3x10 repetições, intervalo de 15 s entre as séries e 30 s entre articulações. A resposta vascular foi avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF) por meio da ultrassonografia da arterial braquial, sendo obtidas a DMF antes e após a MP e calculado o Δ MP (padrão de resposta) e o SS (*shear stress*). A rigidez arterial foi avaliada pelo Sphygmocor®, pela análise da morfologia e velocidade da onda de pulso. A MAC foi avaliada pela análise de índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (média da FC e RMSSD) e frequência (BF, AF) e não lineares (ApEn, SampEn, DFA). **Resultados:** Respostas vasculares distintas foram observadas sendo 1. Aumento do diâmetro vascular (respondedores) ($\Delta\%DMF=11,89\pm 5,64$) e 2. Redução do diâmetro vascular (não respondedores) ($\Delta\%DMF=-7,42\pm 6,44$). Os respondedores apresentaram maior índice Alpha 2 ($p= 0,02$). Foi identificada associação positiva entre a ΔDMF e Alpha 2 ($r= 0,529$; $p=0,03$) e SampEn ($r= 0,633$; $p<0,01$) e negativa entre ΔDMF e BF (Hz) ($r= -0,680$; $p<0,01$) e IL-6 ($r=-0,469$; $p= 0,037$). Adicionalmente observou-se associação negativa entre ΔSS e PCR ($r= -0,427$; $p= 0,03$). **Conclusão:** Pacientes com sepse apresentam diferentes padrões de reatividade vascular frente à mobilização passiva. O padrão respondedor (aumento do diâmetro vascular) foi associado a maior complexidade do sistema nervoso autonômico e inversamente relacionado a modulação simpática e perfil inflamatório.

Palavras-chave: Sepse, mobilização passiva, função endotelial, modulação autonômica cardíaca, perfil inflamatório.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a serious organ dysfunction that leads to endothelial damage. Passive mobilization (PM) results in increased blood flow and shear stress. Increased vascular diameter has been observed as a response to physical exercise, although it has not yet been explored in patients with sepsis. **Objective:** To explore patterns of vascular response to PM and seek associations with the clinical profile, cardiac autonomic modulation (CAM) and arterial stiffness in patients with sepsis. **Methodology:** Cross-sectional, single-arm study. Were included 32 patients diagnosed with sepsis. The PM protocol consisted of dorsiflexion / plantar flexion movements, knee / hips flexion / extension, wrists and elbows and shoulder flexion in 3x10 repetitions, with an interval of 15 seconds between sets and 30 seconds between joints (totaling = 12 minutes). Vascular response was assessed by flow-mediated dilation (FMD) using brachial artery ultrasound, with the FMD being obtained before and after PM. The Δ PM (to assess the response pattern) and SS (shear stress) were also calculated. Arterial stiffness was assessed by Sphygmocor®, by analyzing the morphology and pulse wave velocity. The MAC was assessed by analyzing heart rate variability in the time domain (mean HR and RMSSD), frequency (LF, HF) and non-linear (ApEn, SampEn, DFA). **Results:** Different vascular responses were observed: 1. Increased vascular diameter (responders) ($\Delta\%$ DMF = 11.89 ± 5.64) and 2. reduction in vascular diameter (non-responders) ($\Delta\%$ DMF = -7.42 ± 6.44). Responders had a higher Alpha 2 index ($p = 0.02$). A positive association was identified between Δ FMD and Alpha 2 ($r = 0.529$; $p = 0.03$) and SampEn ($r = 0.633$; $p < 0.01$) and a negative association between Δ FMD and LF (Hz) ($r = -0.680$; $p < 0.01$) and IL-6 ($r = -0.469$; $p = 0.037$). Additionally, a negative association was observed between Δ SS and CRP ($r = -0.427$; $p = 0.03$). **Conclusion:** Patients with sepsis present different patterns of vascular reactivity in relation to passive mobilization. The increased vascular diameter pattern was associated with greater complexity of the autonomic nervous system and inversely related to sympathetic modulation and inflammatory profile.

Keywords: Sepsis, passive mobilization, endothelial function, cardiac autonomic modulation, inflammatory profile.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Alta frequência
Aix%	Índice de amplificação
Aix@75	Índice de amplificação ajustado a FC de 75 bpm
AOP	Onda de Pulso
AP	Pressão de aumento
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ApEn	Entropia aproximada
APTT	Tempo de tromboplastina parcial ativada
BF	Baixa frequência
BPM	Batimentos por minuto
DB	Diâmetro basal
DC	Débito Cardíaco
DE	Disfunção endotelial
DFA	<i>Detrend Fluctuation Analysis</i>
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
ED1	Endotelina 1
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
FC	Frequência cardíaca
FE	Função Endotelial
HR	Hiperemia Reativa
Hz	<i>Hertz</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea

iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
iRR	Intervalos RR
L-NMMA	NG-monometil-L-arginina
MAC	Modulação Autonômica Cardíaca
MP	Mobilização passiva
Ms	Milissegundos
NOS	Óxido nítrico sintase
ON	Óxido nítrico
PADc	Pressão arterial diastólica central
PAM	Pressão arterial média
PASc	Pressão arterial sistólica central
PCR	Proteína C reativa
PGI₂	Prostaciclina
pH	Potencial hidrogeniônico
PP	Pressão de pulso
PPc	Pressão de Pulso central
PT	Tempo de protrombina
RA	Rigidez Arterial
rMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iRR sucessivos
SampEn	Entropia da amostra
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SNA	Sistema nervoso autonômico
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio

SS	<i>Shear Stress</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral
T0	Avaliações pré protocolo de mobilização passiva
T1	Avaliações pós protocolo de mobilização passiva
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VOP	Velocidade de onda de pulso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquematização dos procedimentos experimentais.....	34
Figura 2. Esquematização do protocolo de mobilização passiva (MP).....	39
Figura 3. Protocolo de mobilização passiva (MP).....	39
Figura 4. Fluxograma da população estudada.....	41
Figura 5. A: Comportamento %DMF pré MP e %DMF pós MP em pacientes com sepse. B: Comparação entre os grupos do Δ DMF/SS (DMF/SS pós MP- DMF/SS pré MP)	45
Figura 6. Comparação entre os grupos (respondedor e não respondedor) em relação à velocidade da onda de pulso.....	46
Figura 7. Correlações entre a função endotelial, representado pela DMF normalizada por SS [(DMF/SS (cm/s)], representado pelo Δ DMF/SS (DMF/SS pós MP – DMF/SS pré MP), DMF/SS (cm/s) pós mobilização, [Δ SS (s)] (SS pós MP – SS pré MP), e índices da variabilidade da frequência cardíaca e exames laboratoriais: (A) Δ DMF/SS (cm/s) e alpha 2 no momento pré MP; (B) Δ DMF/SS (cm/s) e BF (Hz) no momento pré MP; (C) DMF/SS pós MP e SampEn pré MP; (D) Δ SS (s) e PCR; (E) Δ % DMF e IL-6, sendo Δ %DMF (%DMF pós MP - %DMF pré MP).....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas, clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas centrais.....43

Tabela 2. Dados vasculares e modulação autonômica cardíaca.....47

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice I - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63
---	-----------

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	67
--	-----------

SUMÁRIO

1. PREFÁCIO	17
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	20
2.1 Referências – Contextualização	25
3.1 INTRODUÇÃO	29
3.2 MÉTODOS	32
3.2.1 Desenho do estudo e aprovação ética	32
3.2.2 Sujeitos	33
3.2.3 Procedimentos experimentais	33
3.2.4 Dados Clínicos e Exames Laboratoriais	34
3.2.5 Função Endotelial – Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF)	35
3.2.6 Modulação Autonômica Cardíaca – Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)	36
Análise do sinal dos intervalos RR (iRR)	36
3.2.7 Hemodinâmica – Análise da morfologia e da velocidade da onda de pulso	37
3.2.8 Protocolo de Mobilização Passiva (MP)	38
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
3.4 RESULTADOS	40
3.5 DISCUSSÃO	49
3.6 CONCLUSÃO	57
3.7 REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	57
ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	67

1. PREFÁCIO

A presente dissertação foi desenvolvida pela aluna Débora Mayumi de Oliveira Kawakami sob orientação da Prof^a. Dr^a. Renata Gonçalves Mendes e coorientação do Prof^o. Dr^o. José Carlos Bonjorno Junior, vinculada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia – PPGFT (conceito 7 CAPES), no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e Santa Casa de Misericórdia de São Carlos-SP. Com enfoque na área de concentração “Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia” e mais especificamente na linha de pesquisa “Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional”, esta proposta envolveu a investigação da mobilização passiva em aspectos clínicos e cardiovasculares em pacientes com sepse internados em Unidade de Terapia Intensiva. É importante destacar que o último ano do curso da aluna foi impactado pela pandemia, de forma mais contundente as coletas de dados presenciais que foram suspensas e, portanto, a finalização desta dissertação passou por adequações que diferem da proposta apresentada em sua qualificação. Conforme normas do programa, a presente dissertação é composta pelo artigo científico desenvolvido como produto do curso de mestrado. O artigo envolve a investigação da resposta vascular e fatores associados em pacientes com sepse frente à uma sessão de mobilização passiva de pacientes, sedados e em ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva. Seguem abaixo informações sobre as atividades acadêmicas desenvolvidas pela aluna:

a. Artigo desenvolvido a ser submetido para revista científica:

Artigo: a ser submetido para apreciação na revista *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. “Different patterns of vascular response to passive mobilization in patients with sepsis: investigation of the clinical and cardiovascular profile of responders and non-responders”.

b. Coorientação de aluno:

2019-2020: Projeto de iniciação científica com apoio PIBIC: aluna Maria Julia Checo Melger, intitulado: A influência das drogas vasoativas na modulação autonômica cardíaca durante a mobilização passiva em pacientes com choque séptico.

2020-2021: Projeto de iniciação científica com apoio FAPESP: aluna Maria Julia Checo Melger, intitulado: Mobilização Passiva Em Pacientes Com Choque Séptico: Resposta Autonômica Cardíaca E Influência Das Drogas Vasoativas.

2020-2021: Trabalho de conclusão da graduação I, II e III da aluna Maria Julia Checo Melger, intitulado: Investigação De Fatores Determinantes Da Resposta Autonômica Cardíaca Durante A Mobilização Passiva Em Pacientes Com Sepsis/Choque Séptico.

c. Resumos aceitos em eventos científicos nacionais e internacionais:

European Respiratory Journal (2020) – Nathany Souza Schafauser, **Débora Mayumi De Oliveira Kawakami**, Alessandro Domingues Heubel, Erika Zavaglia Kabbach, Nicole Marques Sgarbosa, Valéria Amorim Pires Di-Lorenzo, Audrey Borghi-Silva, Renata Gonçalves Mendes. Does airflow limitation severity in stable condition severity of COPD influences in patient cardiac autonomic modulation in COPD patients during hospitalization for exacerbation? In. ERS International

Congress 2020 abstracts, 2020, Vienna. Physiotherapists. V. 56: Pag. 2437; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2437.

XXVII Congresso de Iniciação Científica – UFSCar (2021). Maria Júlia Checo Melger, **Débora Mayumi de Oliveira Kawakami**, Renata Gonçalves Mendes. A influência das drogas vasoativas na modulação autonômica cardíaca durante a mobilização passiva em pacientes com choque séptico. ID: 8987. In: <https://www.copict.ufscar.br/congressos/cic-cidti-2020/apresentacoes-1/departamento-de-fisioterapia>

d. Outras informações:

Bolsista de treinamento técnico – FAPESP, do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) de julho de 2019 até maio 2020. Processo nº 2019/12515-1.

Participação na banca de Trabalho de Graduação I, intitulado “Rigidez arterial e potência circulatória no diabetes mellitus: investigação de marcadores prognósticos cardiovasculares estáticos e dinâmicos”, da aluna Laura Beatriz Lorevice, em novembro de 2020.

e. Indicadores e informações acadêmicas:

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9692224107315722>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6115-261X>

f. Descrição geral:

O presente estudo objetivou explorar o padrão da resposta vascular de pacientes com sepse após mobilização passiva e buscar associações com o perfil clínico, rigidez arterial e modulação autonômica cardíaca.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção [1]. Uma estimativa publicada recentemente apontou 48,9 milhões de casos incidentes e 11 milhões de mortes relacionadas a sepse no ano de 2017, o que representa 19,7% de todas as mortes no mundo [2].

Considerada como uma das principais causas de impacto e redução do estado de saúde, a sepse é caracterizada por elevada complexidade fisiopatológica incluindo a ativação de mediadores inflamatórios, desequilíbrio homeostático e vasoregulatório, imunossupressão, reduzida eficácia na entrega e utilização de oxigênio pelos tecidos e disfunção de órgãos, o que repercute ao paciente agravos à função física, cognitiva, psicológica e a qualidade de vida [3-4].

Diante de sua complexidade, o manejo clínico da sepse inclui estratégias intervencionistas ampliadas incluindo a sedação, ventilação mecânica invasiva, redução de dor e ansiedade, necessárias a estabilização do paciente o que acarreta menor mobilidade e a restrição ao leito [4]. Portanto, neste cenário limitante, a participação ativa do paciente para sua mobilização fica prejudicada ou impossibilitada, sendo a mobilização passiva (MP) uma estratégia que não envolve esforço voluntário ou contração muscular e é tida como um recurso viável para a mobilização precoce [5].

A imobilidade no leito repercute em inúmeros prejuízos sistêmicos já bem documentados e incluem efeitos adversos no sistema cardiovascular, respiratório, neuro-musculoesquelético, entre outros [6]. Sabidamente, estratégias reabilitadoras que envolvem a ativação muscular resultam em

benefícios para a força muscular periférica, redução do tempo de internação hospitalar e de VMI (ventilação mecânica invasiva), menor morbidade e mortalidade a longo prazo [6-9] sendo estes limitados ou não evidenciados para a MP isolada [10-11].

Embora estratégias alternativas à MP como a estimulação elétrica neuromuscular [12] e o método de restrição de fluxo sanguíneo [13] sejam reconhecidas para pacientes comatosos, estas exigem treinamento e equipamentos nem sempre disponíveis aos centros de cuidado crítico sendo ainda a MP vantajosa quanto a sua viabilidade. Adicionalmente, a MP vem há muito tempo sendo utilizada na medicina vascular [5], no entanto, ainda se carece de conhecimento sobre suas repercussões e possíveis benefícios sob óticas não exploradas.

Historicamente, os movimentos passivos têm sido aplicados com objetivo de estimular a vasculatura e evocar mudanças no fluxo sanguíneo para evitar complicações ocasionadas por estase vascular. Neste contexto, há evidência de que a implementação da MP resulta em deformação mecânica e aumento da tensão de cisalhamento capaz de desencadear uma cascata de eventos de aumento do diâmetro vascular [5]. Fisiologicamente, este aumento no fluxo sanguíneo é mediado principalmente pela liberação de óxido nítrico (ON) [14]. Como exposto por Trinity *et al* [15], a infusão arterial de NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) para inibir a NOS, repercute em atenuação do aumento do diâmetro vascular em aproximadamente 80%.

A repercussão fisiológica da MP tem sido investigada por alguns pesquisadores. Wray *et al* [9], observaram uma resposta cardioaceleratória e hiperêmica na transição repouso-mobilização passiva, com inferência de

reduzida resistência vascular, porém sem alteração central de débito cardíaco (DC). Outro estudo identificou resposta de aumento do DC com modesto aumento do volume sistólico e da pressão arterial média [16]. Estas inconsistências nas respostas podem ser atribuídas aos diferentes momentos de avaliação destas variáveis fisiológicas, visto a natureza transitória destes ajustes hemodinâmicos periféricos e centrais. Ainda, Trinity *et al* [17] inibiram os aferentes de *feedback* das fibras musculares esqueléticas do grupo III/IV em indivíduos saudáveis e observaram ambas as respostas hemodinâmicas periféricas e centrais reduzidas, identificando a contribuição mecanorreflexa para a magnitude desta resposta hemodinâmica a MP e reforçando as evidências destas relações.

Em termos vasculares, a fisiopatologia da sepse está intimamente associada à disfunção endotelial grave com presença excessiva de células pró-inflamatórias que induzem a ativação da via não fisiológica da L-arginina pelo óxido nítrico sintase induzível (iNOS). A iNOS é responsável por conduzir uma liberação exacerbada e desregulada de ON resultando em estado pró-apoptótico, pró-inflamatório, pré-adesivo e pró-coagulante [18], culminando em desequilíbrio hemostático, perda de tônus vascular e da reatividade vascular, sendo este um componente central para a progressão da disfunção orgânica durante a sepse [19].

Nelson *et al* [20] demonstraram em seu estudo uma redução significativa da medida de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) em pacientes sépticos quando comparado ao grupo controle. Bonjorno-Junior *et al* [21] e Becker *et al* [22], revelaram que sobreviventes da sepse apresentavam maiores respostas endoteliais pela DMF comparados aos não sobreviventes.

Retomando a MP e integrando-a com o sistema vascular, Mortensen *et al* [23] demonstraram que em indivíduos saudáveis a formação de ON foi intensificada pelo estímulo da MP atribuindo esta resposta ao aumento do estresse de cisalhamento e/ou alongamento passivo. Por outro lado, Pedrinolla *et al* [24] observaram que a restrição ao leito pode também exercer um efeito deletério ao endotélio. Os autores observaram a disfunção endotelial agravada pela falta de movimento e sua conseqüente redução do estresse de cisalhamento que culmina na redução da biodisponibilidade de ON [óxido nítrico sintase endotelial (eNOS)] ao avaliarem idosos acamados.

Portanto, visto que a via natural de ativação da L-arginina, a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) parece estar inativada na sepse [19-20] e que o imobilismo é capaz de promover maiores prejuízos ao paciente com sepse, há um racional lógico para inferir que a MP como ferramenta que mobiliza fluxo sanguíneo, eleva o estresse de cisalhamento e promove alongamento, possa ser uma estratégia de estímulo vascular com potencial para favorecer desfechos clínicos em pacientes com sepse. Por outro lado, não há como afirmar se as respostas no aumento do diâmetro vascular estão mantidas para estes pacientes.

Complementarmente, além da influência do ON no endotélio, há de se considerar a influência do sistema nervoso autonômico (SNA), considerado também como indicador da função cardiovascular [25]. Evidências apontam para o envolvimento direto do controle neural simpático no controle vasomotor com influência neural simpática indutora de redução do diâmetro vascular [26]. Alguns estudos evidenciaram redução da função endotelial com o aumento de atividade simpática em indivíduos saudáveis [27-28]. Millar *et al* [29], demonstraram

também associação positiva entre o aumento da atividade simpática e índices de reflexão da aorta, revelando, assim como em outros estudos [30-31], que a ativação simpática contribui para aumentar rigidez arterial, considerado também como indicador de função endotelial.

Desta forma, em pacientes sépticos e críticos em que a MP representa um recurso viável, faz-se importante o melhor conhecimento das respostas a esta intervenção com foco vascular. O entendimento de possíveis diferentes perfis de resposta vascular quando submetidos à MP e a associação destas com perfil clínico e cardiovascular pode ser um conhecimento precursor a futuros estudos intervencionais, controlados e randomizados.

Esta problemática motivou o desenvolvimento deste estudo “**Diferentes padrões de resposta vascular à mobilização passiva em pacientes com sepse: investigação do perfil clínico e cardiovascular dos pacientes respondedores e não respondedores**”.

2.1 Referências – Contextualização

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 205031211983504. doi:10.1177/2050312119835043.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020; 395(10219): 200–211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
3. Honarmand K, Lalli RS, Priestap F, Chen JL, McIntyre CW, Owen AM, et al. Natural history of cognitive impairment in critical illness survivors a systematic review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society. 2020; 202(2): 193–201. doi:10.1164/rccm.201904-0816CI.
4. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Critical Care Medicine.* Crit Care Med. 2004; 32(11): s554-s561. doi:10.1097/01.CCM.0000145907.86298.12.
5. Trinity JD, Richardson RS. Physiological Impact and Clinical Relevance of Passive Exercise/Movement. *Sports Medicine.* Springer International Publishing. 2019; 49(9): 1365–1381. doi:10.1007/s40279-019-01146-1.
6. Koo, K. K., Choong, K., & Fan, E. Prioritizing rehabilitation strategies in the care of the critically ill. *Critical Care Rounds.* 2011; 8(4), 1-7.
7. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, Pradhan P, Janjua K, Palmer JB, et al. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: An observational pilot project. *J Crit Care.* 2010; 25: 254–262. doi:10.1016/j.jcrc.2009.10.010.
8. Timenetsky KT, Neto AS, Assunção MSC, Taniguchi L, Eid RAC, Corrêa TD. Mobilization practices in the ICU: A nationwide 1-day point- prevalence study in Brazil. Crivellari M, editor. *PLoS One.* 2020;15: e0230971. doi:10.1371/journal.pone.0230971.
9. Wray DW, Donato AJ, Uberoi A, Merlone JP, Richardson RS. Onset exercise hyperaemia in humans: Partitioning the contributors. *J Physiol.* 2005; 565: 1053–1060. doi:10.1113/jphysiol.2005.084327.
10. Li Z, Peng X, Zhu B, Zhang Y, Xi X. Active mobilization for mechanically ventilated patients: A systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* Arch Phys Med Rehabil. 2013; 551–561. doi:10.1016/j.apmr.2012.10.023
11. Schmidt UH, Knecht L, Macintyre NR. Should early mobilization be routine in mechanically ventilated patients? *Respiratory Care.* American Association for Respiratory Care. 2016; 867–875. doi:10.4187/respcare.04566.
12. Grunow JJ, Goll M, Carbon NM, Liebl ME, Weber-Carstens S, Wollersheim

T. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. *Crit Care*. 2019;23. doi:10.1186/s13054-019-2540-4.

13. Conceição MS, Ugrinowitsch C. Exercise with blood flow restriction: an effective alternative for the non-pharmaceutical treatment for muscle wasting. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell. 2019; 257–262. doi:10.1002/jcsm.12397.

14. Broxterman RM, Trinity JD, Gifford JR, Kwon OS, Kithas AC, Hydren JR, et al. Single passive leg movement assessment of vascular function: Contribution of nitric oxide. *J Appl Physiol*. 2017; 123:1468–1476. doi:10.1152/jappphysiol.00533.2017.

15. Trinity JD, Groot HJ, Layec G, Rossman MJ, Ives SJ, Runnels S, et al. Nitric oxide and passive limb movement: A new approach to assess vascular function. *J Physiol*. 2012; 590: 1413–1425. doi:10.1113/jphysiol.2011.224741.

16. McDaniel J, Fjeldstad AS, Ives S, Hayman M, Kithas P, Richardson RS. Central and peripheral contributors to skeletal muscle hyperemia: Response to passive limb movement. *J Appl Physiol*. 2010;108: 76–84. doi:10.1152/jappphysiol.00895.2009.

17. Trinity JD, Amann M, McDaniel J, Fjeldstad AS, Barrett-O’Keefe Z, Runnels S, et al. Limb movement-induced hyperemia has a central hemodynamic component: Evidence from a neural blockade study. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2010; 299. doi:10.1152/ajpheart.00482.2010.

18. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. 2020; 361–370. doi:10.1164/rccm.201910-1911TR.

19. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. Lippincott Williams and Wilkins. 2016; 259–270. doi:10.1097/SHK.0000000000000473.

20. Nelson AD, Rossman MJ, Witman MA, Barrett-O’Keefe Z, Groot HJ, Garten RS, et al. Nitric oxide-mediated vascular function in sepsis using passive leg movement as a novel assessment: A cross-sectional study. *J Appl Physiol*. 2016;120: 991–999. doi:10.1152/jappphysiol.00961.2015.

21. Bonjorno Junior JC, Caruso FR, Mendes RG, da Silva TR, Biazon TMPC, Rangel F, Phillips SA, Arena R, Borghi-Silva A. Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019. 11;14(3). doi: 10.1371/journal.pone.0213239.

22. Becker L. et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*. 2012; 27(3): 316.e9-316.e14. doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.002.

23. 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.* 590: 4391–4400. 2012. doi:10.1113/jphysiol.2012.235952
24. Pedrinolla A, Colosio AL, Magliozzi R, Danese E, Kirmizi E, Rossi S, et al. The Vascular Side of Chronic Bed Rest: When a Therapeutic Approach Becomes Deleterious. *J Clin Med.* 9: 918. 2020. doi:10.3390/jcm9040918
25. Wehrens SM, Hampton SM, Skene DJ. Heart rate variability and endothelial function after sleep deprivation and recovery sleep among male shift and non-shift workers. *Scand J Work Environ Health.* 2012; 38(2):171-81. doi: 10.5271/sjweh.3197.
26. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol.* 2012; 3:284. doi: 10.3389/fphys.2012.00284.
27. Kaplon RE, Walker AE, Seals DR. Plasma norepinephrine is an independent predictor of vascular endothelial function with aging in healthy women. *J Appl Physiol.* 2011; 111(5):1416-1421. doi: 10.1152/jappphysiol.00721.2011.
28. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci.* 2012; 169(2):107-112. doi: 10.1016/j.autneu.2012.05.005.
29. Millar PJ, Notarius CF, Haruki N, Floras JS. Heart failure–specific relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection. *J. Card. Fail.* 2019; 25: 404–408. doi: 10.1016/j.cardfail.2019. 03.005.
30. Harvey RE, Barnes JN, Hart EC, Nicholson WT, Joyner MJ, Casey DP. Influence of sympathetic nerve activity on aortic hemodynamics and pulse wave velocity in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312(2):340-346. doi: 10.1152/ajpheart.00447.
31. Carrara M, Herpain A, Baselli G, Ferrario M. Vascular Decoupling in Septic Shock: The Combined Role of Autonomic Nervous System, Arterial Stiffness, and Peripheral Vascular Tone. *Front Physiol.* 2020; 11:594. doi: 10.3389/fphys.2020.00594.

3. MANUSCRITO:

“Diferentes padrões de resposta vascular à mobilização passiva em pacientes com sepse: investigação do perfil clínico e cardiovascular dos pacientes respondedores e não respondedores”

Débora Mayumi de O Kawakami¹, José Carlos Bonjorno-Junior², Naiara M Garcia³, Audrey Borghi-Silva¹, Thaís M P de C Biazon¹, Flávia Cristina R Caruso¹, Tamara R da S Destro⁴, Renata G Mendes¹.

Será submetido a revista científica:

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), Programa de PósGraduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos (SP), Brasil.
2. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos (SP), Brasil.
3. Unidade de Reabilitação do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (SP) (UFSCar), Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos (SP), Brasil.

3.1 INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção [1-2]. Em estudo recente, a sepse foi considerada uma doença potencialmente grave que acometeu aproximadamente 48 milhões de pessoas no mundo em 2017, com equivalente de 19,7% das mortes no mundo [3]. O mecanismo de resposta à esta infecção é complexo envolvendo sobreposição de mediadores pró-inflamatórios aos anti-inflamatórios, acarretando a produção desenfreada de mediadores pró-inflamatórios e estresse oxidativo [4].

Neste contexto, os pacientes com sepse frequentemente necessitam de terapias como o uso de medicamentos sedativos e ventilação mecânica invasiva (VMI), que acarretam a restrição ao leito e limitam a participação ativa do paciente para sua mobilização, o que acaba por conferir um prejuízo ainda maior a saúde destes pacientes [5]. O fisioterapeuta tem, portanto, um papel crucial em minimizar os efeitos do imobilismo pela implementação de estratégias diversas como a estimulação elétrica neuromuscular [6], restrição de fluxo sanguíneo [7] e a mobilização passiva (MP) [8], sendo a MP um recurso viável principalmente a centros com poucos recursos [9], carecendo ainda de evidências sobre suas respostas e efeitos.

A mobilização passiva é capaz de estimular a vasculatura principalmente por meio das mudanças impostas ao fluxo sanguíneo. Fisiologicamente, este aumento do fluxo sanguíneo resulta em aumento do estresse de cisalhamento/*shear stress* (SS) e desencadeia a liberação de ON promovendo aumento do diâmetro vascular pela ativação da via da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) [10-11]. Na sepse, a presença de células pró- inflamatórias ativa a produção

desregulada do ON por uma via diferenciada a condições não patológicas, a via óxido nítrico sintase induzível (iNOS), promovendo vasoplegia e disfunção endotelial (DE) [12].

Considerando que a função endotelial íntegra é imprescindível dentre outras funções para manter o nível adequado de oxigenação para nutrição dos tecidos e dispersão de células sanguíneas pelo organismo [13], a DE exerce papel fundamental na letalidade da doença. Esta DE se associa a mecanismos importantes na sepse como a hipermeabilidade endotelial, refletindo em aumento do diâmetro vascular e hipotensão arterial com repercussão na redução da perfusão de órgãos e consequente falência dos mesmos [14-15].

A funcionalidade da dilatação vascular pode ser avaliada de forma não invasiva por ultrassonografia da artéria braquial através da técnica de vasodilatação mediada por fluxo (DMF). Em estudo prévio com pacientes com sepse, a DMF braquial apresentou declínio progressivo nas primeiras 72 horas de diagnóstico, sendo essa deterioração um marcador precoce de prognóstico desfavorável [16]. No entanto, ainda não há conhecimento desta resposta frente ao estresse imposto pela MP.

Adicionalmente, há de se considerar que outros aspectos cardiovasculares podem influenciar as respostas de dilatação vascular frente ao exercício físico e mobilização. Neste sentido, dentre outras funções do eixo neuroautônomo cardiovascular, há evidência de seu papel na manutenção do equilíbrio do tônus vascular pelo antagonismo dos fatores redutores do diâmetro vascular do sistema nervoso simpático e do aumento do diâmetro vascular do endotélio (sendo um deles o óxido nítrico) [17].

Na sepse, os pacientes apresentam comprometimento no equilíbrio simpátovagal [18] com redução da VFC, sendo que alguns estudos relataram índices como SDNN, BF e BF/AF reduzidos em pacientes sépticos. [19-20]. Além disso, vinculando a resposta inflamatória da sepse com a resposta do SNA, é plausível considerar que pacientes sépticos melhoram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em consequente redução da interleucina-6 (IL-6), indicando que os índices de VFC estão ligados à gravidade e ao desfecho da resposta inflamatória [21-22].

Por outro lado, os mecanismos de resposta fisiológica que envolvem a mobilização passiva em pacientes internados em UTI não foram muito bem elucidados. Acredita-se que o estresse mecânico causado pela mobilização passiva possa refletir em ativação de mecanorreceptores, prosseguindo com ajustes cardiovasculares com ativação da atividade simpática [23]. Desta forma, para pacientes sépticos em que a integridade da modulação autonômica cardíaca está comprometida, esta relação com a resposta vascular e principalmente com a mobilização passiva não está garantida e carece de investigação.

Complementarmente, as respostas vasculares também são dependentes da rigidez da parede arterial, considerada um componente dinâmico da função endotelial e associada positivamente com aumento da atividade simpática vascular (redução do diâmetro vascular) [24]. A sepse induz alterações na parede vascular, tais alterações refletem variações na complacência das artérias que associadas ao comprometimento na modulação autonômica podem resultar em DE [25]. Monge Garcia *et al*, por exemplo, apontou que pacientes em choque séptico e em uso de noradrenalina apresentam aumento na velocidade de onda

de pulso (VOP) e redução da complacência aórtica, considerados indicadores da disfunção endotelial.

Desta forma, em pacientes com diagnóstico de sepse em que há um comprometimento importante da função vascular, e que a MP pode ser uma opção viável de mobilização precoce, é imperativo conhecer as repercussões elicitadas por esta estratégia intervencionista. Além disso, o entendimento de possíveis diferentes padrões de resposta vascular quando submetidos à MP e a associação destas com perfil clínico e cardiovascular pode ser um conhecimento precursor a futuros estudos intervencionais, controlados e randomizados.

Portanto, o principal objetivo deste estudo foi o de explorar o padrão da resposta vascular de pacientes com sepse frente a MP e como objetivo secundário buscar associações desta resposta com o perfil clínico, modulação autonômica cardíaca e rigidez arterial. A hipótese deste estudo considera que pacientes com sepse apresentem diferentes respostas a MP e que a resposta de aumento do diâmetro vascular via DMF esteja associada positivamente a melhores parâmetros clínicos e cardiovasculares dos pacientes.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Desenho do estudo e aprovação ética

Trata-se de um estudo transversal intervencional de braço único, realizado no período de 2018 a 2020. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (protocolo n.º 2.363.397/2019) (Anexo 1). Pelo fato de os pacientes estarem sedados, os responsáveis legais receberam orientações e esclarecimentos sobre o

procedimento experimental e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

3.2.2 *Sujeitos*

Foram incluídos neste estudo 32 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, que apresentaram diagnóstico clínico de sepse conforme descrito no Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico [1], nas primeiras 24-48 horas da instalação da doença, que estivessem em uso de VMI e com pontuação de -5 na escala *Richmond Agitation-Sedation*.

Não foram incluídos no estudo, pacientes que apresentaram uso de dose média-alta de noredrenalina ($\geq 0,5$ mcg/kg/min), coagulopatia (tempo de protrombina [PT] $> 2,5$ vezes os valores normativos; tempo de tromboplastina parcial ativada [APTT] > 2 vezes o normal; ou contagem de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$), terapia anticoagulante com infusão intravenosa de heparina ≥ 2 UI/ml, arritmias persistentes, infarto agudo do miocárdio recente, portadores de marca-passo, acidente vascular encefálico, sinais de hipertensão intracraniana, traumatismo cranioencefálico, neoplasia em tratamento quimioterápico, fratura não consolidada, gestantes ou puérperas [27]. Foram excluídos do estudo, pacientes que apresentaram instabilidade hemodinâmica no momento da realização do protocolo de MP [27] e dados com qualidade baixa.

3.2.3 *Procedimentos experimentais*

Os procedimentos experimentais foram realizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Um médico colaborador estava disponível para atender eventuais intercorrências durante a

realização do protocolo e os pacientes permaneceram monitorizados (monitor multiparamétrico com módulo de eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial).

A triagem dos pacientes foi realizada diariamente na UTI e ao ser incluído no estudo os dados antropométricos, clínicos e exames laboratoriais foram coletados do prontuário eletrônico. Dentro das 24-48 horas do diagnóstico clínico de sepse (T0), o paciente foi submetido a avaliação da função endotelial (FE), rigidez arterial (análise da morfologia e velocidade da onda de pulso) e da modulação autonômica cardíaca (MAC). Subsequentemente ao protocolo de MP (T1) as avaliações foram novamente realizadas (figura 1).

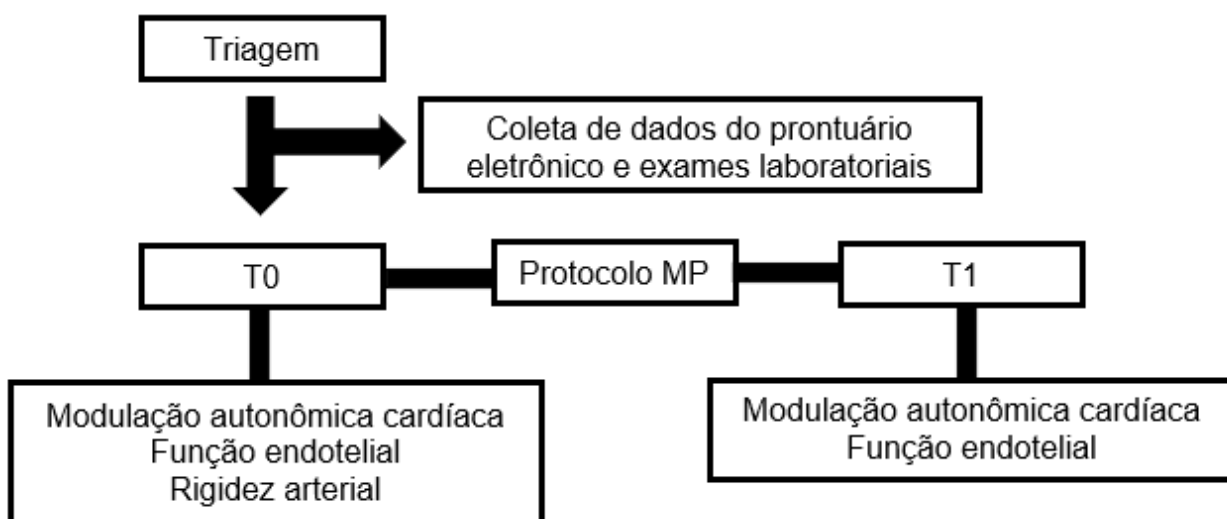


Figura 1. Esquematização dos procedimentos experimentais.

3.2.4 Dados Clínicos e Exames Laboratoriais

Foram obtidos os dados referentes a idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), origem da sepse, temperatura, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III),

parâmetros ventilatórios e uso de drogas vasoativas. Adicionalmente, foram coletados dados de exames laboratoriais como a proteína C reativa (PCR), pH (potencial hidrogeniônico), lactato, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, creatinina, bilirrubina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

3.2.5 Função Endotelial – Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF)

A função endotelial foi avaliada por meio da técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo. Para realizar a medida foi utilizada a ultrassonografia (US) da artéria braquial (Sonosite® turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA) e os pacientes foram mantidos no leito, em posição supina, sedados e em uso de VMI. A medida foi realizada com o braço do paciente supinado e abduzido em ângulo aproximado de 80° do corpo. Um manguito inflável foi colocado na região distal do antebraço e o probe do US (10MHz) foi posicionado 1-3 cm da fossa antecubital com ângulo de insonação de 60° em plano longitudinal. Após registro de imagens basais, a hiperemia reativa (HR) foi induzida por um manguito insuflado a 200 mmHg durante 5 minutos. A velocidade do fluxo sanguíneo foi mensurada imediatamente após a desinflação do manguito de pressão arterial, assim como o diâmetro arterial foi medido durante 3 minutos subsequentes.

As análises foram realizadas utilizando o software Brachial Analyzer® (Medical Imaging Applications LLC, Iowa, EUA). As variáveis analisadas antes (T0) e após a MP (T1), foram: diâmetro basal (DB) (mm), DMF absoluta (mm) (diâmetro pós HR – DB), porcentagem DMF (%) $[(\text{diâmetro HR} - \text{DB})/\text{DB}] \times 100$, média de fluxo basal (cm/s), média de fluxo hiperemia reativa (cm/s), *shear stress* (SS) $[(8 \times \text{pico de fluxo HR (mm/s)})/\text{DB (mm)}]$, DMF/SS [28-29]. Adicionalmente, foram calculadas as modificações pós e pré mobilização pelo

cálculo dos deltas (Δ : pós mobilização passiva – pré mobilização passiva) para as mesmas variáveis descritas.

3.2.6 Modulação Autonômica Cardíaca – Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Registro dos intervalos RR e da frequência cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada por meio dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Para esta avaliação foi utilizado o sistema Polar® (Polar, Kempele, S810i, Finlândia). O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e a faixa elástica acoplada em seu tórax em nível do terço inferior do esterno próximo ao processo xifóide. Esta faixa continha os eletrodos capazes de captar as ondas R da despolarização cardíaca. Dessa forma, o sinal dos intervalos RR e da FC foram registrados continuamente, batimento a batimento, durante 10 minutos antecedentes ao protocolo de MP e 10 minutos após o protocolo de MP. Os dados obtidos foram transferidos para um computador por meio software Polar Pro-Trainer 5TM® [30].

Análise do sinal dos intervalos RR (iRR)

Para análise da VFC, foi realizada uma inspeção visual no registro obtido pela tela do computador e os artefatos do sinal e iRR que diferiram ± 20 bpm da média do período analisado foram excluídos (máximo de 5% do sinal). Para a obtenção dos índices da VFC, foram analisados trechos do sinal contendo 256 iRR sequenciais com maior estabilidade [31] considerando o período de repouso inicial pré MP (T0) e do 3º ao 10º minuto de recuperação pós MP (T1). Os índices da VFC foram analisados por métodos no domínio do tempo (ms), da frequência

(Hz) e por métodos não lineares utilizando o software Kubios HRV® versão 2.1 (Matlab, Kuopio, Finlândia).

No domínio do tempo foram analisados os seguintes índices: a média da FC (média FC) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iRR sucessivos (RMSSD). No domínio da frequência, foi avaliado o índice de baixa frequência (BF) [(oscilações entre 0,04-0,15 Hz)] e alta frequência (AF) [(oscilações entre 0,15-0,40 Hz)], em Hz. Os índices não lineares da VFC foram analisados a partir de ApEn (entropia aproximada), SampEn (entropia da amostra) e análise sem tendência de flutuação com componentes Alpha 1 e Alpha 2.

3.2.7 Rigidez arterial – Análise da morfologia e da velocidade da onda de pulso

Para realizar as medidas de pressão central pela análise de onda de pulso (AOP) e de rigidez arterial (RA) pela análise da morfologia e velocidade da onda de pulso (VOP), foi utilizado o equipamento Sphygmocor® (Sphygmo-Cor, Atcor Medical, Sydney, Austrália).

Na análise da onda de pulso (AOP), o paciente foi posicionado em decúbito dorsal e um manguito foi inflado em seu braço direito com o objetivo de obter os valores de pressão arterial sistólica e diastólica central (PASC e PADc respectivamente), pressão de pulso central (PPc) [(PASC-PADc), pressão de aumento (AP) e índice de amplificação (IAx%) [(AP/PPc x 100)]. Para evitar a variabilidade interindividual secundária à frequência cardíaca, o IAx foi corrigido para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto [IAx@75 (%)] [32].

Para a mensuração da VOP, as ondas de pulso foram obtidas via transcutânea pelo posicionamento do tonômetro. O tonômetro foi posicionado na

topografia da artéria carótida direita, localizado por palpação até ponto onde o pulso era mais forte, e na femoral direita foi posicionado o manguito, localizado na coxa direita o mais proximal possível. O *software* calculou o tempo e a velocidade (m/s) que a onda de pulso percorreu o trecho entre a carótida direita e a artéria femoral direita. Duas medidas foram realizadas para cada avaliação, sem diferença superior de 10% e a média das duas medidas foi utilizada para representar a VOP de análise [32].

O sinal foi captado e interpretado pelo *software* do equipamento que é capaz de reproduzir e analisar a morfologia da onda de pulso gerada.

3.2.8 Protocolo de Mobilização Passiva (MP)

O protocolo de MP realizado foi o proposto no estudo de Garcia 2019 [33] e Silva 2018 [34]. O protocolo envolveu a MP das articulações dos ombros, cotovelos, punhos, quadris, joelhos e tornozelos, sendo que as articulações dos punhos, cotovelos e tornozelos foram mobilizadas simultaneamente e as articulações dos ombros, quadris e joelhos foram mobilizadas alternadamente.

Foram realizados os movimentos de dorsiflexão e flexão plantar, flexão e extensão de joelhos/quadris, flexão e extensão de punhos e cotovelos, flexão de ombros, em três séries de dez repetições para cada articulação com intervalo de 15 segundos entre as séries e pausa de 30 segundos para a mudança de articulação, preconizando replicar protocolo realizado na prática comum dos fisioterapeutas intensivistas (figura 2 e 3). A frequência de cada repetição foi mantida utilizando um metrônomo (KORG, Tokyo, Japan).

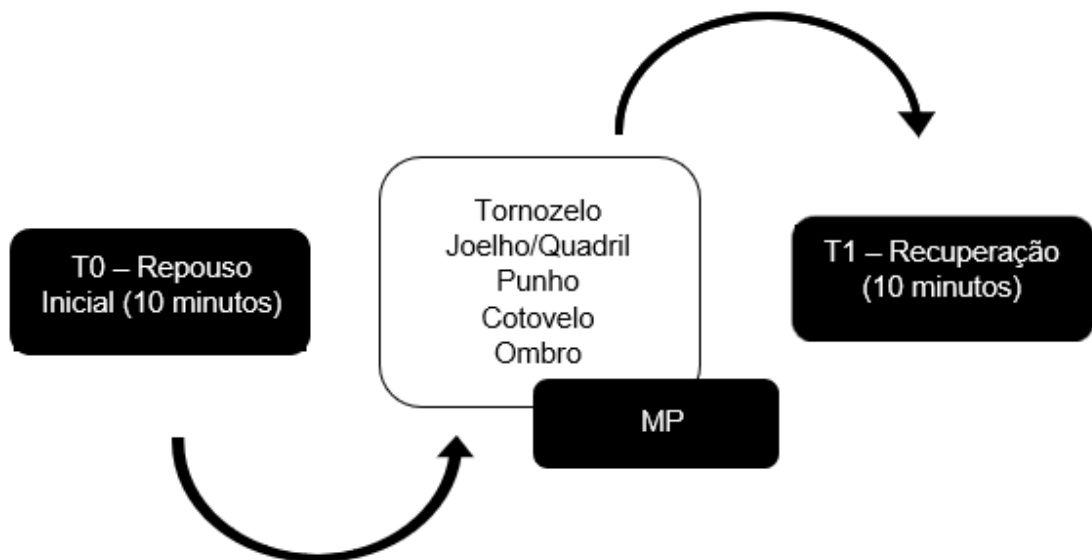


Figura 2. Esquematização do protocolo de mobilização passiva (MP).

Como critério de interrupção do protocolo de MP foi considerado o aparecimento de arritmias, queda da SpO2 <90%, presença de sinais de desconforto respiratório (cianose, batimento de asa de nariz, uso de musculatura acessória, taquipneia), alteração na FC \pm 20 bpm e redução ou aumento da PAM em 20mmHg [35-36].



Figura 3. Protocolo de mobilização passiva (MP).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados pelo programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS versão 25.0, IBM®, Estados Unidos). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, para variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram descritas em frequência relativa e comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste de Fisher. Os dados considerados normais foram descritos em média \pm desvio padrão e os dados não normais foram expressos em mediana (intervalo interquartilico 25-75%).

De acordo com o padrão de resposta endotelial frente a MP, a partir do cálculo $\Delta\%DMF = (\%DMF \text{ pós mobilização passiva} - \%DMF \text{ pré mobilização passiva})$ (Figura 4) os pacientes foram alocados em grupos (respondedor e não respondedor). Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney para avaliar as diferenças entre os dados clínicos/laboratoriais e rigidez arterial. A comparação entre grupos nos momentos pré e pós MP para as variáveis vasculares de DM, fluxo e VFC foi realizada por meio do teste ANOVA two way, com post hoc Holm-Sidak.

Foram realizadas correlações pelo teste de Pearson ou Spearman, de acordo com a normalidade dos dados. Os valores de r foram interpretados de acordo com o sugerido por Munro (2001) [37]. Para todas as análises, foi considerado um resultado estatisticamente significativo com $p < 0,05$.

3.4 RESULTADOS

Foram avaliados 32 pacientes diagnosticados com sepse e de acordo com o padrão de resposta endotelial frente a MP. Dezenove pacientes foram alocados no grupo não respondedor ($\Delta\%DMF = -7,42 \pm 6,44$), composto de

pacientes que apresentaram resposta menor pós MP (T1) quando comparada a resposta pré MP (T0), e 13 pacientes foram alocados no grupo respondedor ($\Delta\%DMF=11,89\pm5,64$), composto de pacientes que apresentaram resposta maior no pós MP (T1) quando comparada a resposta pré MP (T0) ($p<0,001$). Todos os pacientes realizaram o protocolo de MP sem intercorrências e necessidade de interrupção.

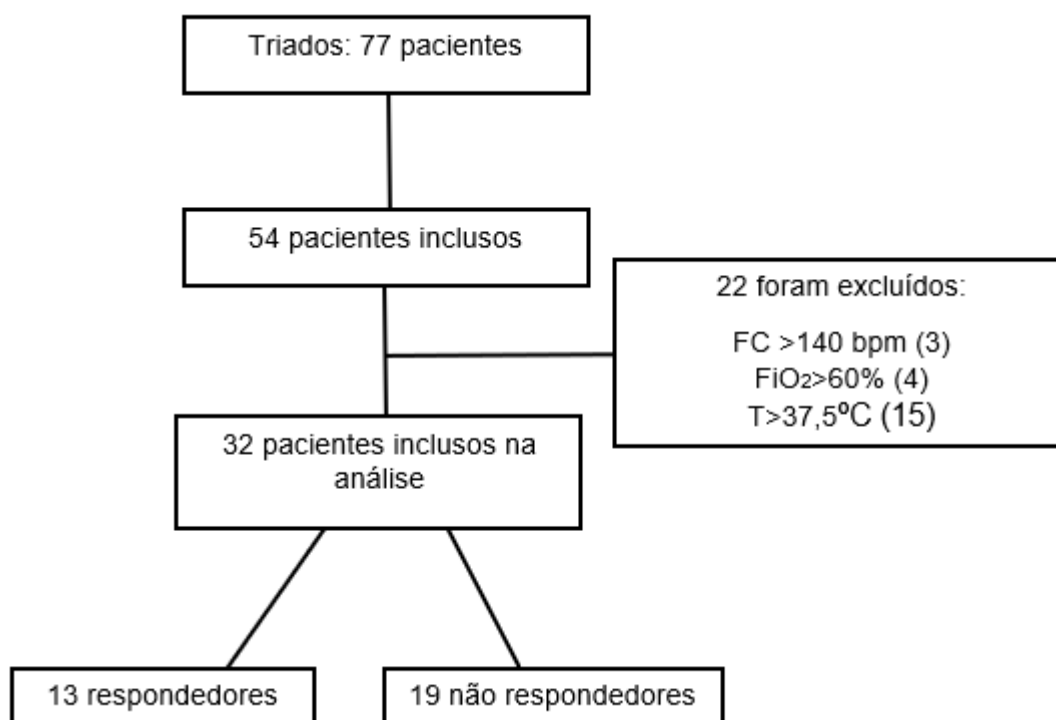


Figura 4. Fluxograma da população estudada. FC: frequência cardíaca; FiO2: fração inspirada de oxigênio; T: temperatura.

As características antropométricas, clínicas e laboratoriais estão descritas na tabela 1. Foi observado que os grupos (respondedor e não respondedor) eram homogêneos quanto às características antropométricas, origem da sepse, exames laboratoriais, parâmetros de VMI e uso de drogas vasoativas. Em relação à IL-6, não houve diferença significativa entre os grupos, embora valores médios relativamente menores foram encontrados no grupo respondedor

quando comparado ao grupo não respondedor. Apesar de não haver diferenças significativas na análise intergrupos para as variáveis citadas acima, a variável clínica de temperatura apresentou-se significativamente inferior no grupo respondedor quando comparada ao grupo não respondedor ($p=0,006$).

Tabela 1. Características antropométricas, clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas centrais.

Variáveis	Total N=32	Padrão de resposta da dilatação mediada pelo fluxo		p
		Respondedor n=13	Não respondedor n=19	
Idade, anos	55,90±11,57	55,76±7,63	56±13,84	0,95
Homens, n (%)	15 (46,90)	5 (33,33)	10 (66,67)	0,66
IMC (kg/m ²)	27,06±3,53	27,69±4,18	26,67±3,11	0,44
Choque séptico, n (%)	18 (56,30)	7 (38,88)	11 (61,12)	0,89
Tempo de sepse, horas	7,90±4,41	7,76±3,03	8,00±5,28	0,34
Origem da sepse, n (%)				
Abdominal	6 (18,80)	3 (23,08)	3 (15,79)	
Respiratória	20 (62,50)	8 (61,54)	12 (63,16)	
Urinária	4 (12,50)	2 (15,38)	2 (10,53)	0,78
Meningite	1 (3,10)	0	1 (5,26)	
Cutânea	1 (3,10)	0	1 (5,26)	
Dados clínicos				
FC (bpm)	102,84±20,23	98,38±22,31	105,89±18,67	0,31
FR (ipm)	20,25±4,81	20,15±4,63	20,31±5,06	0,92
SpO ₂ (%)	95,59±2,07	96,76±1,69	96,47±2,34	0,20
PAM (mmHg)	89,90±14,16	91,92±14,03	88,52±14,46	0,51
Temperatura (°C)	36,94±0,85	36,46±0,77	37,27±0,76	0,006*
SOFA	11,25±2,93	11,58±3,08	11,05±2,89	0,63
APACHE II, score	29,80±5,91	29,50±5,05	30±6,53	0,82
Mortalidade, APACHE II (%)	63,40±19,89	63,38±20,24	63,42±20,22	0,99
SAPS III, score	69,65±7,16	70,38±7,36	69,15±7,18	0,64
Mortalidade, SAPS III (%)	67,45±15,08	68,59±15,42	66,67±15,22	0,60
Exames laboratoriais				
pH	7,32±0,10	7,36±0,08	7,30±0,11	0,15
PCR (mg/dL)	14,93±8,92	17,03±8,59	13,12±9,10	0,27

Hemoglobina (g/dL)	10,23±2,36	10,12±2,78	10,31±2,14	0,83
Plaquetas (n ^o /mm ³)	249.419,35±139.688,40	232.666,66±190.060,43	260.000±100.702,53	0,66
Leucócitos (n ^o /mm ³)	20.159,37±10.691,65	19.792,92±9.647,83	20.410,52±11.603,96	0,87
Log-lactato (mmol/L)	2,74±1,42	3,13±1,51	2,47±1,33	0,20
Creatinina (mg/dL)	2,55±1,67	2,71±1,99	2,45±1,46	0,66
Bilirrubina total (mg/dL)	0,98±1,03	1,41±1,5	0,74±0,53	0,2
IL-6 (pg/mL)	333,06±361,88	147,56±104,24	432,94±413,57	0,096
TNF-α (pg/mL)	-13,62±7,11	-12,64±5,89	-14,15±7,87	0,66
Ventilação Mecânica Invasiva (VMI)				
PEEP (cmH ₂ O)	11,68±2,74	11,30±2,86	11,94±2,69	0,52
FiO ₂ (%)	39,25±13,46	36,61±14,96	41,05±12,42	0,36
PaO ₂ /FiO ₂	260,31±102,08	272,92±130,04	251,68±80,48	0,60
Drogas Vasoativas				
Algum tipo de DVA, n (%)	25 (78,1)	10 (40)	15 (60)	1,00
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,30±0,27	0,22±0,14	0,34±0,31	0,51
Dobutamina (mcg/kg/min)	0,66±0,59	0,60±0,27	0,75±0,85	0,34
Hemodinâmica				
PASc (mmHg)	91,73±42,72	87,76±50,72	93,94±39,02	0,72
PADc (mmHg)	61,84±30,11	58,23±32,98	63,85±29,19	0,64
PPc (mmHg)	29,89±15,76	30,09±14,30	29,53±18,93	0,93
Aix@75 (%)	21,76±19,41	27,63±20,58	18,50±18,51	0,24

Valores expressos em média ± desvio-padrão, frequência absoluta (%) ou mediana (intervalo interquartilico 25% - 75%). DMF: Dilatação mediada pelo fluxo; IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE II score: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SAPS III: *Simplified Acute Physiology score III*; PCR: proteína C-reativa; IL-6: Interleucina 6; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; PEEP: pressão expiratória final positiva; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; DVA: droga vasoativa; PASc: pressão arterial sistólica central; PADc: pressão arterial diastólica central; PPc: pressão de pulso central; Aix75: índice de amplificação ajustado para frequência cardíaca de 75 bpm. *p < 0,05 em comparação dos grupos (respondedor e não respondedor).

A figura 5 (A) representa o comportamento individual da resposta de reatividade vascular frente a MP nos momentos %DMF pré MP (T0) e pós MP (T1) de todos os pacientes estudados em que se nota padrão diferenciado de resposta vascular entre os indivíduos. Em (B) a DMF foi normalizada para o estresse de cisalhamento ou *shear stress* ([DMF/SS] cm/s) e os grupos divididos de acordo com o padrão de resposta de respondedor e não respondedor ($p < 0,001$) (Figura 5B) em que é possível visualizar as diferentes respostas dos grupos frente a intervenção.

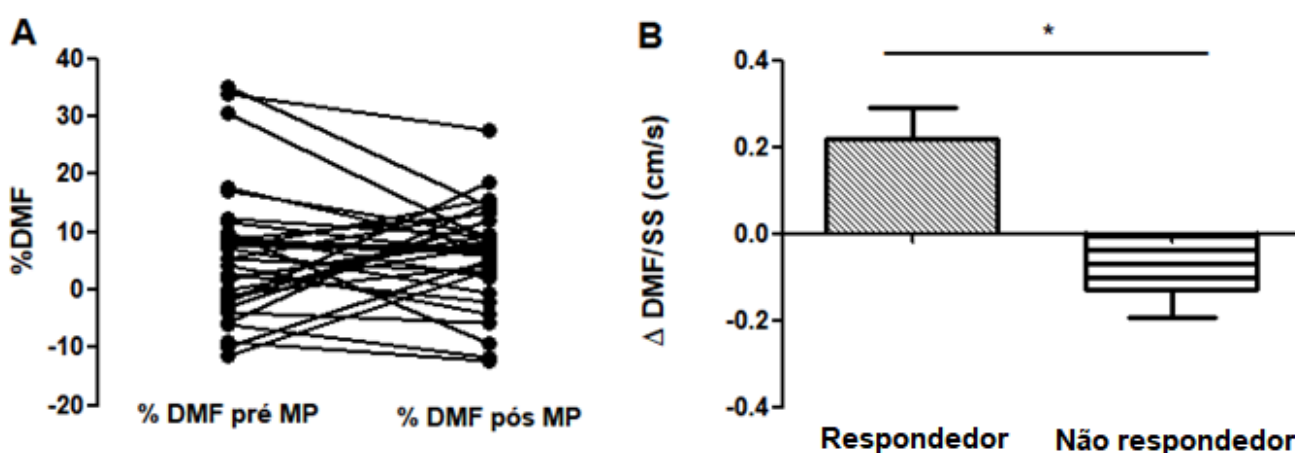


Figura 5. A: Comportamento %DMF pré MP e %DMF pós MP em pacientes com sepse. B: Comparação entre os grupos do Δ DMF/SS (DMF/SS pós MP- DMF/SS pré MP). DMF: dilatação mediada por fluxo; MP: mobilização passiva; DMF/SS: dilatação mediada pelo fluxo/*shear stress* (cm/s).

Quanto a rigidez das artérias pela medida da velocidade de onda de pulso entre artéria carótida e femoral (figura 6), os resultados da comparação entre grupos (respondedor e não respondedor) não apontaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,46$) entre os grupos.

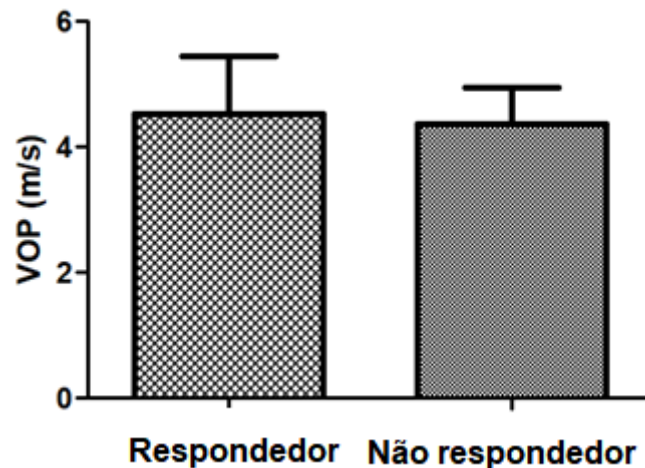


Figura 6. Comparação entre os grupos (respondedor e não respondedor) em relação à rigidez arterial analisada pela velocidade da onda de pulso, $p = 0,46$.

A tabela 2 apresenta a comparação dos grupos quanto aos dados de rigidez arterial, função endotelial e variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes do grupo respondedor e não respondedor nos momentos pré MP (T0) e pós MP (T1). Para as análises de DMF foram utilizados dados de 32 pacientes, de VFC foram utilizados dados de 16 pacientes e para análise da rigidez arterial foram utilizados dados de 28 pacientes.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para a interação entre grupos (respondedor/não respondedor) e momentos (pré/pós mobilização) para as variáveis de %DMF, DMF (mm) e DMF/SS ($p < 0,001$) conforme esperado, além da velocidade da média do fluxo HR ($p = 0,04$). Na comparação das variáveis relativas à modulação autonômica cardíaca foi observado que o grupo respondedor apresentou maiores valores para Alpha 2 ($p = 0,02$) quando comparado ao grupo respondedor. Adicionalmente, no momento T0, pré mobilização, as variáveis de AF (Hz) ($p = 0,02$) e velocidade da média do fluxo basal ($p < 0,01$) apresentaram maiores valores quando comparados ao momento pós mobilização.

Tabela 2. Dados vasculares e modulação autonômica cardíaca.

	Respondedor		Não respondedor		Grupo	Pré/pós mobilização	Interação
	Pré MP (n= 13)	Pós MP (n= 13)	Pré MP (n= 19)	Pós MP (n= 19)			
Função endotelial							
Diâmetro basal (mm)	3,54±0,81	3,28±0,69	3,60±0,64	3,79±0,75	0,10	0,91	0,20
Diâmetro HR (mm)	3,50±0,79	3,63±0,81	3,95±0,63	3,88±0,70	0,05	0,82	0,64
% DMF	-0,72±6,02	10,59±4,74	10,69±12,17	3,26±9,66	0,41	0,43	<0,001*
DMF (mm)	-0,33±0,19	0,35±0,18	0,35±0,38	0,09±0,31	0,45	0,43	<0,001*
Shear stress (s)	120,00±87,04	72,01±30,65	82,46±49,72	76,47±52,83	0,26	0,07	0,10
DMF/SS (mm/s)	-0,03±0,10	0,17±0,10	0,16±0,14	0,03±0,13	0,31	0,34	<0,001*
Velocidade da média de fluxo basal (cm/s)	32,25±17,09	20,58±11,70	24,36±13,01	18,35±7,39	0,11	< 0,01*	0,38
Velocidade da média de fluxo HR (cm/s)	48,51±25,41	26,02±11,92	35,08±17,46	32,73±17,03	0,46	0,01*	0,04*
Variabilidade da FC							
Média FC (1/min)	87±21,37	87±19,07	96,52±30,65	87,97±19,77	0,51	0,61	0,63
rMSSD (ms)	6,7±4,57	6,55±4,09	9,30±6,86	11,13±7,59	0,12	0,78	0,73
BF (Hz)	0,05±0,01	0,06±0,03	0,07±0,02	0,07±0,03	0,09	0,60	0,50
AF (Hz)	0,29±0,04	0,24±0,07	0,30±0,06	0,25±0,07	0,78	0,02*	0,73
ApEn	1,04±0,08	1,01±0,03	0,99±0,20	0,98±0,12	0,30	0,55	0,91
SampEn	1,50±0,31	1,51±0,29	1,39±0,56	1,36±0,44	0,37	0,94	0,90
Alpha 1	1,02±0,25	1,07±0,24	0,84±0,37	1,06±0,36	0,23	0,36	0,65
Alpha 2	1,04±0,23	1,02±0,19	0,82±0,21	0,87±0,21	0,02*	0,76	0,64

Valores expressos em média ± desvio-padrão. DMF: Dilatação mediada pelo fluxo; Diâmetro HR: diâmetro após hiperemia reativa; SS: *shear-stress*; FC: frequência cardíaca; rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iRR sucessivos; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia da amostra; Alpha 1: componente de curto prazo; Alpha 2: componente de longo prazo. *p < 0,05 em comparação dos grupos (respondedor e não respondedor) e momentos (pré mobilização e pós mobilização).

Nas análises de correlação entre as variáveis relacionadas à DMF e modulação autonômica cardíaca/perfil inflamatório (figura 7), foram observadas correlações positivas entre o Δ DMF normalizada com o índice Alpha 2 pré mobilização passiva ($r = 0,529$; $p = 0,03$) e SampEn pré mobilização passiva ($r = 0,633$; $p < 0,01$). Além de correlação negativa entre Δ DMF normalizada com o índice BF (Hz) pré mobilização ($r = -0,680$; $p < 0,01$). Para variável Δ SS (s), observamos correlação negativa com o PCR (mg/dL) ($r = -0,427$; $p = 0,03$) e, por fim, verificamos correlação negativa entre $\Delta\%$ DMF e IL-6 (pg/mL) ($r = -0,469$; $p = 0,037$).

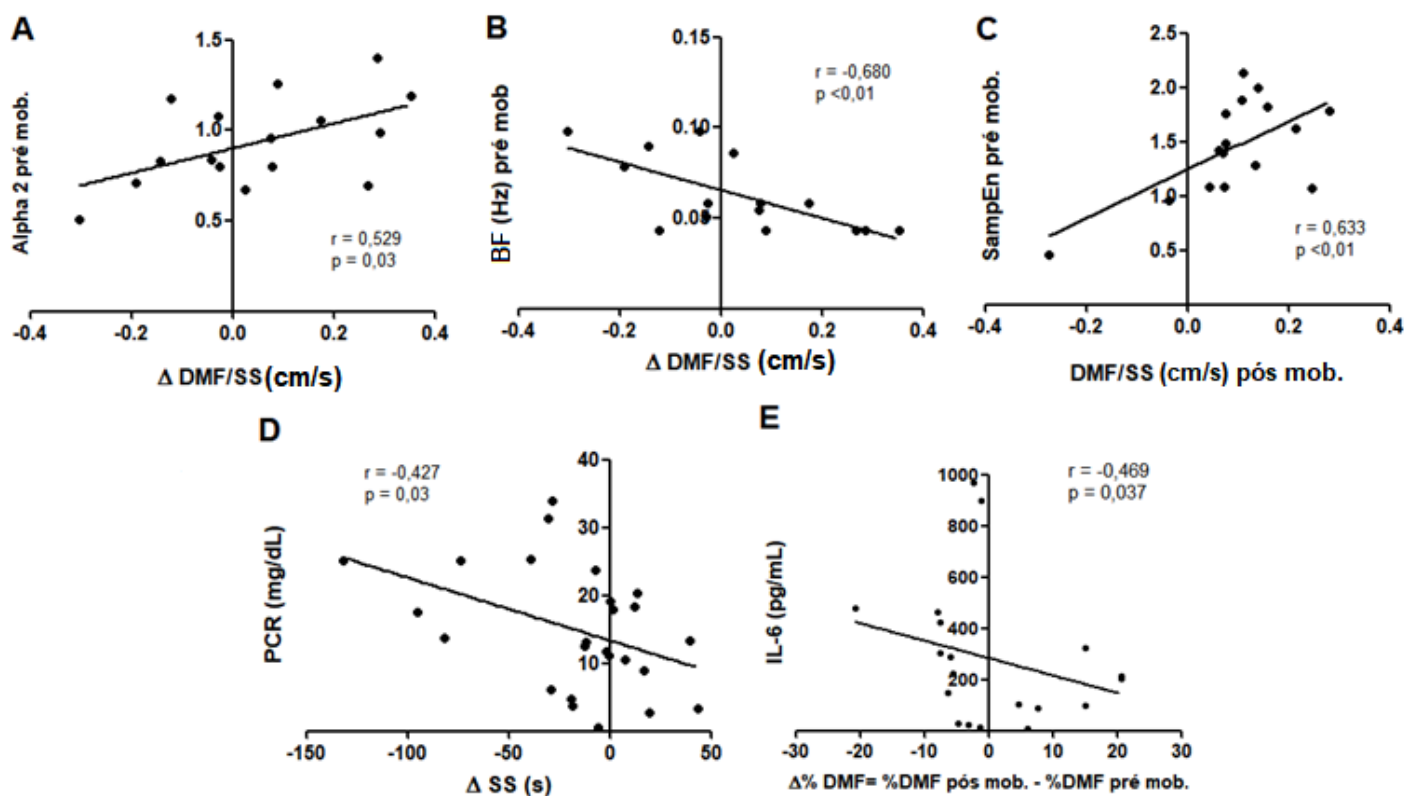


Figura 7. Correlações entre a função endotelial, representado pela DMF normalizada por SS [(DMF/SS (cm/s)], representado pelo Δ DMF/SS (DMF/SS pós MP – DMF/SS pré MP), DMF/SS (cm/s) pós mobilização, [Δ SS (s)] (SS pós MP – SS pré MP), e índices da variabilidade da frequência cardíaca e exames laboratoriais: (A) Δ DMF/SS (cm/s) e alpha 2 no momento pré MP; (B) Δ DMF/SS (cm/s) e BF (Hz) no momento pré MP; (C) DMF/SS pós MP e SampEn pré MP; (D) Δ SS (s) e PCR; (E) Δ % DMF e IL-6, sendo Δ %DMF (%DMF pós MP - %DMF pré MP).

Também observamos correlação negativa entre o índice $\Delta\%$ DMF e BF (Hz) no período pré MP ($r = -0,556$; $p = 0,025$) e correlação positiva com Alpha 2 pré mobilização ($r = 0,502$; $p = 0,048$). Para variável DMF (mm) pós mobilização, foi observada correlação positiva com SampEn pré mobilização ($r = 0,604$; $p = 0,013$). E por fim, foi encontrada uma correlação negativa entre temperatura corporal e SS pré MP ($r = -0,396$; $p = 0,0027$).

3.5 DISCUSSÃO

De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que investigou o padrão da resposta vascular de pacientes com sepse frente a mobilização passiva, bem como buscou associações desta resposta com o perfil clínico, autonômico cardíaco e hemodinâmico.

Os principais resultados obtidos neste estudo foram: 1. pacientes com sepse apresentam diferentes padrões de resposta vascular frente à mobilização passiva avaliada pela resposta de DMF; 2. há associação negativa entre a resposta de DMF com o índice BF (predominantemente simpático), interleucina-6, SS e o PCR e com temperatura corporal; 3. Há associação positiva entre a resposta de DMF com o índice SampEn e Alpha 2.

O endotélio é um dos principais tecidos acometidos na sepse e considerado o fator agravador do estado clínico do paciente, podendo acarretar choque séptico e até a falência múltipla de órgãos [12]. Neste sentido, a MP é uma conduta capaz de estimular a vasculatura por mobilizar fluxo sanguíneo e é utilizada amplamente em pacientes comatosos internados em UTI, fazendo com que seja importante conhecer as repercussões e implicações desta estratégia diante de um endotélio comprometido [9]. Embora a MP seja muito utilizada na prática clínica, os padrões de resposta vascular frente à esta conduta ainda são

desconhecidos, o que pode contribuir para embasar o manejo clínico do paciente com sepse.

A manutenção da homeostase vascular é a função global do endotélio e a regulação do tônus vascular um dos papéis para cumprimento desta tarefa [38]. Essa função é desempenhada a partir da liberação de ON, prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (responsáveis por aumento do diâmetro vascular) [39] e liberação da endotelina 1 (ET-1) (responsável pela redução do diâmetro vascular). A perda de integridade funcional do endotélio acarreta aumento na expressão de ET-1 e redução na expressão de ON [38].

Becker *et al* [16], também em estudo com pacientes com sepse, encontraram resposta de aumento e redução do diâmetro vascular na avaliação da DMF. No entanto, em seu estudo os pacientes foram avaliados a partir do diagnóstico de sepse, 24 horas e 72 horas após o início do quadro séptico sem envolver o estímulo da MP. Neste estudo citado, a resposta de redução do diâmetro vascular, ou seja, uma ausência de resposta ao estímulo de aumento do diâmetro vascular imposto, foi capaz de discriminar os pacientes que não sobreviveram daqueles que sobreviveram a sepse. Neste mesmo sentido, é oportuno mencionar que no presente estudo para o grupo não respondedor (não resposta reatividade vascular) foi identificada uma taxa de óbito de 58,34% versus 41,66% para grupo com resposta de aumento do diâmetro vascular, e apesar de não ter sido estatisticamente significativa este é um achado clínico importante.

Há evidência de que a presença de endotelina (ET-1), potente redutor do diâmetro vascular, apresenta efeito benéfico inicial na manutenção da pressão

da pressão arterial e adequada perfusão de órgãos [40]. No entanto, a manutenção da concentração de ET-1 elevada no sangue pode provocar excessiva redução do diâmetro vascular e da perfusão tecidual [16-41], o que pode explicar piores prognósticos aos pacientes não respondedor (redução do diâmetro vascular). Todavia, esse fator não foi avaliado neste estudo.

Estas alterações impostas pela doença e em conhecimento do estímulo imposto pela mobilização trazem à tona questionamentos sobre a possibilidade de haver um subgrupo de pacientes, os não responsivos, para os quais a MP poderia não ser uma estratégia mais adequada neste momento.

Embora não possamos estabelecer uma relação de causa e efeito entre concentração de elementos de aumento e redução do diâmetro vascular com gravidade no quadro clínico da sepse em nosso estudo, é importante destacar que a DMF é uma ferramenta capaz de avaliar indiretamente a biodisponibilidade de ON vascular [42] e, portanto, podemos ter acesso a uma das vertentes dos componentes deste equilíbrio da reatividade vascular.

Conhecendo sobre a fisiopatologia da doença com a inibição da via eNOS e hiperestimulação da via INOS, a disfunção no aumento do diâmetro vascular endotélio dependente é inevitável, no entanto, devido a heterogeneidade das apresentações clínicas, não é possível dizer que todos os pacientes apresentariam mesmo padrão de resposta vascular ao estresse de aumento de fluxo sanguíneo.

Desta forma, é razoável inferir que em nosso estudo os pacientes o qual denominamos de não respondedores, podem não ter apresentado resposta de reatividade vascular com aumento de diâmetro devido a depleção na expressão de ON endotélio dependente, resultado do estímulo excessivo de liberação de

ON imposto pela doença (iNOS) o que seria potencializado ao estímulo imposto pela avaliação da DMF e é somado ao estímulo da mobilização passiva [43].

Outro aspecto interessante de se destacar é que a ausência de resposta de aumento do diâmetro vascular em pacientes com sepse, está intimamente ligada ao processo inflamatório. Diante de um o processo inflamatório há liberação de diversas citocinas pró inflamatórias, como a IL-6 e a PCR [44-45], importantes influenciadores do mecanismo de *down regulation* na produção de ON por inibição da eNOS [46] e aumento da concentração de ET-1 [47].

Adicionalmente, Dawson et al, identificaram que indivíduos a com presença de maior estresse oxidativo e redução do diâmetro vascular em resposta realização de exercícios de alta intensidade, está associada a redução da biodisponibilidade de ON identificada pela DMF imediatamente após o exercício. Assim, podemos inferir que pacientes com sepse, a presença de estresse oxidativo devido a presença de processo infeccioso associado ao consumo de ON por *shear stress* da MP associada a avaliação da DMF e por redução da biodisponibilidade de ON.

Em concordância com estudo de Becker *et al* [16], podemos inferir que nossos resultados refletem uma pior condição endotelial com reduzida de biodisponibilidade de ON aos pacientes não responsivos, o que desperta para um olhar diferenciado na gama de pacientes sépticos que o fisioterapeuta deverá ter ao se instituir a MP como intervenção, embora ainda neste estudo seja apenas uma exploração inicial de respostas sem relação com desfechos clínicos e prognósticos.

Em nosso estudo foi observado que pacientes respondedores apresentaram maiores valores de SS. Apesar de não ser um dado

estatisticamente significativa ($p= 0,07$), é importante discutir que pelas arteríolas (vasos de resistência) responderem com aumento do diâmetro vascular através do EDEH [48], os respondedores apresentam maior resposta de SS devido à uma melhor regulação das artérias de resistência.

Ainda ao que se refere a velocidade de fluxo, verificamos correlação negativa fraca entre a resposta do SS à MP e valores de PCR. Considerando o papel da PCR na lesão tecidual e como mencionado acima sobre sua influência na inibição da produção de ON pela eNOS, é possível inferir uma possível relação entre aumento em níveis de PCR e estado inflamatório com menor resposta do SS. Outra correlação encontrada, sendo esta negativa fraca, foi da temperatura e SS pré MP, no qual também pode ser justificada devido ao processo inflamatório ativo que acarreta em aumento da temperatura corporal e redução do SS que também é associado ao diâmetro vascular, em que maior temperatura corporal foi encontrada em pacientes não respondedores ($p= 0,006$).

Em nosso estudo, foi observada menor resposta de velocidade média de fluxo tanto basal quanto HR para o grupo não respondedor, principalmente no momento pós mobilização passiva. Corroborando nossos resultados, em estudo de Wexler *et al* [49], a velocidade de fluxo basal e HR foi comparada entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes, sendo que os não sobreviventes apresentaram velocidade basal e HR menor. Tais achados nos levam a supor que não respondedores apresentaram menor velocidade de fluxo devido à má condição do endotélio, potencialmente, não sobreviventes.

Sobre a atuação do SNA frente à mobilização passiva, encontramos que os respondedores apresentaram maior complexidade do sistema quando

comparados aos não respondedores. Este resultado foi observado pelo índice Alpha 2. O índice alpha 2 é o expoente de escala de longo prazo do método *Detrend Fluctuation Analysis* (DFA) e se atingir valores aproximados a 1,0 indica um sistema mais complexo (não linear) [50]. Neste sentido e apoiando nossos resultados, Bonjorno *et al* [51], investigaram a VFC entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes e encontraram menor resposta de SD1 em pacientes não sobreviventes, demonstrando pior VFC em pacientes com resposta de redução do diâmetro vascular.

Outros resultados encontrados neste estudo foram a associação positiva moderada entre a resposta da %DMF à mobilização passiva e o índice SampEn pré mobilização passiva e associação negativa moderada com o índice BF (Hz). Cientes de que o índice SampEn corresponde a complexidade do SNA e quanto mais altos os valores deste índice maior a irregularidade do sinal [52], nossos resultados sugerem que pacientes que apresentam menor influência simpática e maior complexidade do SNA, antes de serem mobilizados, apresentaram maior resposta de %DMF. O mesmo é válido para a IL-6, no qual obtivemos uma associação negativa embora fraca, sugerindo que pacientes mais inflamados apresentam uma resposta menor da %DMF frente à mobilização passiva.

Embora o padrão de resposta vascular não pode ser inferido clinicamente em nosso estudo por meio de indicadores mais acessíveis, motivo que dificulta saber qual perfil de paciente possivelmente seria mais beneficiado ou responde mais adequadamente a MP, os valores de IL-6 parecem ser os maiores indicadores destas respostas.

Em estudo experimental de Carrara *et al* [53], foi evidenciada disfunção autonômica, avaliada por atividade vagal deprimida, em porcos submetidos a um

protocolo de ressuscitação volêmica com quadro séptico. Em outro estudo, Bonjorno *et al* [51], avaliaram 60 pacientes internados em UTI e também observou disfunção do SNA, por meio da VFC, onde índices de representatividade vagal estavam reduzidos em pacientes sépticos que obtiveram pior prognóstico.

Sob a perspectiva morfológica, a DMF normalizada pelo SS representa o estado de dilatação vascular de acordo com o *shear stress* ou estresse de cisalhamento provocado pela passagem de fluxo sanguíneo. Em nosso estudo encontramos também associação moderada positiva deste índice com o índice da VFC, SampEn, no momento pré mobilização passiva. Neste caminho, obtivemos evidências de que os pacientes que não apresentam reatividade vascular parecem ser mais comprometidos do que os pacientes com resposta de aumento do diâmetro vascular do ponto de vista neurocardiovascular.

Em relação à hemodinâmica, em nosso estudo não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (respondedor e não respondedor) para PASc, PADc, PPc e Aix75. Em contraste, alguns estudos encontraram respostas diferentes para pacientes sépticos que comumente apresentam rigidez arterial e inversão da amplificação de pulso fisiológica (PP maior na aorta central do que nas artérias periféricas). No entanto, tais estudos compararam pacientes com sepse e população geral [54] e porcos em períodos de tempo de evolução da sepse [53], contrastando com nosso desenho experimental e objetivo de investigação.

Diante do exposto, o presente estudo trouxe informações relevantes acerca das respostas de reatividade vascular de pacientes sépticos frente à mobilização passiva como técnica amplamente utilizada no ambiente hospitalar

em pacientes incapazes de realizar exercícios de contração ativa. O conhecimento ampliado sobre a condição clínica do paciente e respostas à esta conduta é relevante para incitar questionamentos a respeito da realização de mobilização passiva neste tipo de paciente, visto as complicações de cunho vascular provocados por esta doença e as possíveis indicações e contraindicações e benefícios da mobilização passiva também relacionados à temática vascular.

Destacamos que o conhecimento obtido nos permitiu observar dois padrões de resposta de reatividade vascular e a associação desta com parâmetros clínicos e resposta autonômica cardíaca. Este foi o primeiro avanço nesta esfera que ainda apresenta lacunas na literatura e pode ser considerado o embrião de uma discussão mais aprofundada sobre as repercussões da MP e olhares a critérios de indicação ou não desta intervenção a estes pacientes o que neste estudo é apenas especulativa.

Embora a natureza deste estudo não permita estabelecer benefícios da mobilização passiva, observamos que pacientes respondedores apresentam melhor perfil autonômico cardíaco e inflamatório sem diferença na rigidez arterial.

Este estudo apresenta algumas limitações como a ausência da avaliação endotélio independente por meio da ingestão de nitroglicerina para complemento da interpretação dos nossos resultados quanto a funcionalidade do músculo liso em responder adequadamente e o tamanho amostral com perdas em algumas análises. Complementarmente, estes resultados refletem o comportamento das respostas vasculares para pacientes com as características de nossa amostra e

avaliados precocemente após o diagnóstico, não podendo ser extrapolado para condições diferenciadas durante a evolução do quadro clínico.

3.6 CONCLUSÃO

Pacientes com sepse apresentam diferentes padrões de resposta vascular frente a mobilização passiva (respondedor e não respondedor). O padrão de resposta de aumento do diâmetro vascular está inversamente associado ao pior perfil inflamatório e de modulação cardíaca simpática e positivamente associado a maior complexidade do controle autonômico cardíaco. Este estudo traz conhecimento precursor nesta temática, porém estudos futuros são sugeridos para investigação da implicação clínica e prognóstica destas respostas vasculares frente a esta estratégia de mobilização precoce para melhor embasar a prática clínica.

3.7 REFERÊNCIAS

1. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016; 315(8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7: 205031211983504. doi:10.1177/2050312119835043
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395: 200–211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
4. Taeb AM, Hooper MH, MARIK PE. Sepsis: Current definition, pathophysiology, diagnosis, and management. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017; 32(3): 296–308. doi.org/10.1177/0884533617695243
5. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Critical Care Medicine*. 2004; 32(11): S554-S561. doi:10.1097/01.CCM.0000145907.86298.12

6. Grunow JJ, Goll M, Carbon NM, Liebl ME, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. *Critical Care*. 2019;23(1): 1-12. doi:10.1186/s13054-019-2540-4
7. Conceição MS, Ugrinowitsch C. Exercise with blood flow restriction: an effective alternative for the non-pharmaceutical treatment for muscle wasting. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell. 2019; 257–262. doi:10.1002/jcsm.12397
8. Koo NYK, Choong K, Fan E. Prioritizing Rehabilitation Strategies in the Care of the Critically Ill. *Critical Care Rounds*. 2011; 8(4): 1:7.
9. Trinity JD, Richardson RS. Physiological Impact and Clinical Relevance of Passive Exercise/Movement. *Sports Medicine*. Springer International Publishing. 2019; 49(9): 1365–1381. doi:10.1007/s40279-019-01146-1
10. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. Lippincott Williams and Wilkins. 2016; 45(3): 259–270. doi:10.1097/SHK.0000000000000473
11. Nelson AD, Rossman MJ, Witman MA, Barrett-O’Keefe Z, Groot HJ, Garten RS, et al. Nitric oxide-mediated vascular function in sepsis using passive leg movement as a novel assessment: A cross-sectional study. *J Appl Physiol*. 2016;120: 991–999. doi:10.1152/jappphysiol.00961.2015
12. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. 2020; 202(3): 361–370. doi:10.1164/rccm.201910-1911TR
13. Phillips SA. et al. Exploring Vascular Function Biomarkers : Implications for Rehabilitation. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017; 32(2):125–135. doi.org/1021470/1678-9741-2016-0085
14. Hsiao SY et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 483: 275–280. doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.007
15. Kung CT et al. Serum adhesion molecules as predictors of bacteremia in adult severe sepsis patients at the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2013; 421(5): 116–120. doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.023.
16. Becker L. et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*. 2012; 27(3): 316.e9-316.e14. doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.002.
17. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell’oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol*. 2012; 3:284. doi: 10.3389/fphys.2012.00284.

18. de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLoS One*. 2018; 13(9):e0203487. doi: 10.1371/journal.pone.0203487.
19. Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *J Intensive Care Soc*. 2020 May;21(2):148-157. doi: 10.1177/1751143719853744.
20. Annane D, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 458–465.
21. Tateishi Y. et al. Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock*. 2007; 28(5): 549–553.
22. Papaioannou V. et al. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4(174): 1–13.
23. Gladwell VF, Fletcher J, Patel N, Elvidge LJ, Lloyd D, Chowdhary S, Coote JH. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. *J Physiol*. 2005;1(567):713-721. doi: 10.1113/jphysiol.2005.089243.
24. Millar PJ, Notarius CF, Haruki N, Floras JS. Heart failure–specific relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection. *J. Card. Fail*. 2019; 25: 404–408. doi: 10.1016/j.cardfail.2019. 03.005.
25. Carrara M, Herpain A, Baselli G, Ferrario M. Vascular Decoupling in Septic Shock: The Combined Role of Autonomic Nervous System, Arterial Stiffness, and Peripheral Vascular Tone. *Front Physiol*. 2020; 11:594. doi: 10.3389/fphys.2020.00594. PMID:
26. Monge García MI, Santos A, Diez Del Corral B, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: a prospective observational study. *J. Crit. Care*. 2018; 47: 280–286. doi: 10.1016/j.jcrc. 2018.07.027.
27. Pinheiro TT, de Freitas FGR, Coimbra KTF, Mendez VMF, Rossetti HB, Talma PV, et al. Short-term effects of passive mobilization on the sublingual microcirculation and on the systemic circulation in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):95. doi.org/10.1186/s13613-017-0318-x.
28. Thijssen DHJ. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur. Heart J*. 2019; 40: 2534–2547. doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehz350.
29. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005; 568(2):357-69. doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089755.

30. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res*. 2003;13: 99–102. doi:10.1007/s10286-003-0085-7.
31. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, de Carvalho TD, de Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2009;24: 205–217. doi:10.1590/s0102-76382009000200018.
32. Doupis J, Papanas N, Cohen A, McFarlan L, Horton E. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10: 188–195. doi:10.2174/1874192401610010188.
33. Mobilização passiva global como estratégia reabilitadora no paciente crítico com sepse na UTI: respostas da frequência cardíaca e modulação autonômica cardíaca. [cited 4 Feb 2021]. Available: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/11272>
34. Impacto da mobilização passiva como estratégia reabilitadora na função endotelial de pacientes críticos com diagnóstico de sepse. [cited 4 Feb 2021]. Available: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/11904>
35. Dantas CM, Dos Santos Silva PF, De Siqueira FHT, Pinto RMF, Matias S, Maciel C. et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24: 173–178. doi:10.1590/S0103-507X2012000200013.
36. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009;37: 2499–2505. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a38937
37. Munro BH. Correlation. In: Munro BH. *Statistical methods for health care research*. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott. 2001; 223-43.
38. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens Suppl*. 1988; 6(4):S188-91. doi: 10.1097/00004872-198812040-00056.
39. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function - From health to coronary disease. *Circ J*. 2003; 67(7): 572-575. doi.org/10.1253/circj.67.572.
40. Iskit AB, Guc O. Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia, and survival in experimental models of septic shock. *Acta Pharmacol Si*. 2003; 24(10):953-957.
41. Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha: early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 (3):305-313. doi.org/10.1007/s001340051154.

42. Hoiland RL, Tremblay JC, Stacey BS, Coombs GB, Nowak-Flück D, Tymko MM, Patrician A, Stembridge M, Howe CA, Bailey DM, Green DJ, MacLeod DB, Ainslie PN. Acute reductions in haematocrit increase flow-mediated dilatation independent of resting nitric oxide bioavailability in humans. *J Physiol*. 2020; 598(19):4225-4236. doi: 10.1113/JP280141.
43. Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(11):1589-1598. doi: 10.1152/jappphysiol.00450.2013.
44. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis*. 2009; 206(1):61-68. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002.
45. Schwedler SB, Kuhlencordt PJ, Ponnuswamy PP. et al. Native C-reactive protein induces endothelial dysfunction in ApoE^{-/-} mice: implications for iNOS and reactive oxygen species. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e76-84. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.013
46. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(3):221-228. doi: 10.1590/s0066-782x2009000300012.
47. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, Reischak-Oliveira A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J. vasc. bras*. 2014; 13(2): 108:115. doi.org/10.1590/jvb.2014.054
48. Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, Scott DW, Saper CB. Distribution and characterization of tumor necrosis factor-alpha-like immunoreactivity in the murine central nervous system. *J Comp Neurol*. 1993 Nov 22;337(4):543-67.
49. 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*. 2012;16(2):38. doi: 10.1186/cc11223.
50. de Souza AC, Cisternas JR, de Abreu LC, Roque AL, Monteiro CB, Adami F, Vanderlei LC, Sousa FH, Ferreira LL, Valenti VE. Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. *Int Arch Med*. 2014; 7(1): 1-7. doi: 10.1186/1755-7682-7-25.
51. Bonjorno Junior JC, Caruso FR, Mendes RG, da Silva TR, Biazon TMPC, Rangel F, Phillips SA, Arena R, Borghi-Silva A. Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019. 11;14(3). doi: 10.1371/journal.pone.0213239.

52. Fiskum C, Andersen TG, Bornas X, Aslaksen PM, Flaten MA, Jacobsen K. Non-linear Heart Rate Variability as a Discriminator of Internalizing Psychopathology and Negative Affect in Children With Internalizing Problems and Healthy Controls. *Front Physiol.* 2018; 9:561. doi: 10.3389/fphys.2018.00561.
53. Carrara M, Herpain A, Baselli G, Ferrario M. Vascular Decoupling in Septic Shock: The Combined Role of Autonomic Nervous System, Arterial Stiffness, and Peripheral Vascular Tone. *Front Physiol.* 2020; 11:594. doi: 10.3389/fphys.2020.00594.
54. Kazune S, Grabovskis A, Cescon C, Strike E, Vanags I. Association between increased arterial stiffness and clinical outcomes in patients with early sepsis: a prospective observational cohort study. *Intensive Care Med Exp.* 2019; 7(1):26. doi: 10.1186/s40635-019-0252-3.

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução 466/2012 do CNS)

**“IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PRECOCE EM PACIENTES COM SEPSE:
INFLUÊNCIA DE EXERCÍCIOS PASSIVOS E ATIVOS NA FUNÇÃO
ENDOTELIAL, AUTONÔMICA CARDÍACA E PERFIL INFLAMATÓRIO”.**

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO:

Orientadora: Prof^a Dra. Renata Gonçalves Mendes

Orientanda: Fisioterapeuta Débora Mayumi de Oliveira Kawakami

O (a) Senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa “Impacto na mobilização precoce em pacientes com sepse: influência de exercícios passivo e ativos na função endotelial, autonômica cardíaca e perfil inflamatório”. As informações abaixo deverão ser lidas, e o Sr.(a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o Sr.(a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

Os objetivos deste estudo são:

- 1) Estudar os efeitos dos exercícios sobre os seus vasos sanguíneos (artérias) e sobre a Infecção.
- 2) Estudar os efeitos dos exercícios sobre os seus batimentos do coração e as suas células do sangue que agem durante Infecção.

Acreditamos que avaliar os efeitos do exercício em pacientes com Sepse (Infecção) possa nos dar informações importantes, auxiliando no tratamento de pessoas com esta Infecção.

Após os testes O Sr. (a) receberá informações sobre as avaliações realizadas.

A pesquisa consiste em:

- 3) Coletar os dados do prontuário durante a internação, pela fisioterapeuta da pesquisa (dados pessoais, idade, peso, altura, exames e medicações em uso).
- 4) Coletar os dados sobre os resultados de exames sanguíneos que são realizados diariamente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).
- 3) Avaliar e registrar o batimento do coração: será colocado uma cinta elástica no peito para ver o ritmo dos batimentos do coração.
- 4) Avaliar por meio da ultrassonografia do braço a função do vaso sanguíneo (artéria) do braço. Será utilizado um ultrassom com Doppler. O teste irá comprimir o

vaso sanguíneo que leva sangue até a mão por 5 minutos e após isso será avaliado como o vaso aumenta de largura.

5) No peito serão colocados eletrodos para medir e avaliar a atividade do coração.

6) Avaliar a velocidade que o sangue demora para percorrer de um vaso sanguíneo (artéria do pescoço) até outro vaso sanguíneo (artéria da perna) com um sensor que é posicionado em cima da artéria no pescoço.

7) Realizar exercícios ativo-assistidos, onde os ombros serão auxiliados por um fisioterapeuta treinado e capacitado durante a movimentação de abrir/fechar, levantar/abalar em 1 série de 10 repetições cada exercício, sentar beira leito e pedalar em cicloergômetro por 15 minutos.

8) Durante a realização das avaliações e dos exercícios o paciente será observado(a) por uma equipe treinada de profissionais (médico, fisioterapeuta e enfermeira) que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do protocolo proposto. Durante a avaliação estaremos controlando o funcionamento dos pulmões e coração, bem como a pressão arterial.

A pesquisa será realizada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Santa Casa de Misericórdia de São Carlos e no local de execução da pesquisa (UTI), existe material necessário em caso de qualquer intercorrência clínica durante a avaliação. O médico envolvido com o projeto acompanhará todas as avaliações e estará a disposição para atender qualquer eventual intercorrência durante a realização dos exercícios propostos.

Para aumentar a sua segurança, a frequência cardíaca, pressão arterial e a saturação periférica de oxigênio serão monitorizadas antes e após a avaliação e intervenção proposta, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas inadequadas, as atividades também serão imediatamente suspensas.

Os profissionais envolvidos com a pesquisa (médico, fisioterapeuta e enfermeira) são pessoas que durante as avaliações e exercícios não estarão trabalhando na UTI, portanto os profissionais que trabalham na unidade não terão sua rotina de trabalho prejudicada.

Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento o (a) senhor (a) pode desistir de participar e retirar seu consentimento. A sua recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os dados.

As informações obtidas serão tratadas de forma anônima e confidencial, ou seja, em nenhum momento será divulgado seu nome em qualquer fase do estudo. Quando for necessário exemplificar determinada situação, sua privacidade será assegurada. Os

dados coletados poderão ter seus resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos.

O senhor (a) não terá nenhum custo ou compensação financeira ao participar do estudo. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na unidade, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os benefícios esperados dessa pesquisa são que terá a possibilidade de obter maiores informações sobre a saúde de seus vasos sanguíneos e dos batimentos do coração. Além disso, receberá exercícios físicos adequados a minha condição de saúde atual, que comprovadamente são capazes de minimizar os prejuízos da sua internação e até reduzir a sua permanência no hospital.

A avaliação da função do vaso sanguíneo (artéria) e dos batimentos de seu coração é de baixíssimo risco. Entretanto, durante a compressão do vaso, você pode ter formigamento e desconforto no braço e dedos que será aliviado rapidamente. Para medida dos seus batimentos do coração embora muito improvável, poderá haver desconforto da faixa ao redor do tórax. Os exercícios propostos são práticas comuns na unidade de terapia intensiva, são atividades seguras e serão realizados por fisioterapeutas capacitados e treinados com respaldo de toda monitorização adequada. Poderá ocorrer aumento da pressão arterial e para isso será monitorada a pressão arterial durante todo o procedimento.

O (a) senhor (a) receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal. Você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação agora ou a qualquer momento.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: cephumanos@ufscar.br

Dados dos pesquisadores para contato (Em caso de dúvidas, reclamações ou solicitação de maiores esclarecimentos):

Pesquisador Responsável: Fisioterapeuta Débora Mayumi de Oliveira Kawakami

Endereço: Rua José de Alencar, 271

Contato telefônico: (18) 99795-8174 e-mail: deborakawakami1@gmail.com

Orientadora: Profª Dra. Renata Gonçalves Mendes

Contato telefônico: (16) 988203291

Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar: (16) 33066704

Local e data: _____

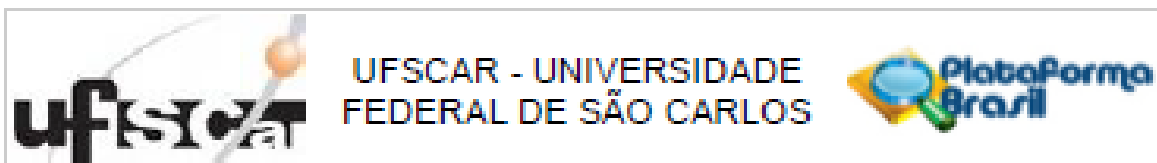
Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Nome do Participante ou Representante legal

Assinatura do Participante ou Representante legal

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto da mobilização precoce em pacientes com sepse: influência dos exercícios passivos e ativos na função endotelial, autonômica e cardíaca e perfil inflamatório

Pesquisador: Renata Gonçalves Mendes

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 58405916.4.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.237.468

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora solicita emenda para obter o Parecer de Aprovação com o seu nome como Pesquisador responsável visto que esta solicitação já foi realizada e seu nome consta como tal neste Sistema.

Resumo do estudo:

A sepse é definida como uma disfunção de órgãos com risco de vida, causada por uma resposta não homeostática do hospedeiro à infecção. Representa a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva, sendo que os sobreviventes sofrem com redução da capacidade funcional e qualidade de vida. Além disso, há evidência de disfunção endotelial (DE), da modulação autonômica cardíaca (MAC) e do perfil inflamatório destes pacientes. Como estratégia reabilitadora, é conhecido que a mobilização precoce é benéfica em mitigar o declínio funcional, reduzir o tempo de ventilação mecânica e efeitos deletérios do imobilismo para os doentes críticos. Porém, ainda se carece de evidência quanto aos efeitos agudos de um protocolo de mobilização precoce sobre a função endotelial (FE) e autonômica cardíaca bem como no perfil inflamatório em pacientes com sepse, embora haja conhecimento de que o exercício físico seja benéfico para estes desfechos. Objetivo: Investigar o Impacto da mobilização precoce com exercícios passivos e ativos sobre a FE,

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-0683

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 3.237.468

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1252119_É2.pdf	13/03/2019 09:27:24		Acelto
Outros	pesquisador.pdf	13/03/2019 09:25:22	Renata Gonçalves Mendes	Acelto
Folha de Rosto	f.pdf	13/03/2019 09:24:59	Renata Gonçalves Mendes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoassentimento.pdf	22/09/2017 20:30:38	Tamara Rodrigues da Silva	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/09/2017 20:30:18	Tamara Rodrigues da Silva	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	22/09/2017 20:30:01	Tamara Rodrigues da Silva	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	27/04/2017 15:15:24	Tamara Rodrigues da Silva	Acelto
Outros	Autorizacao.pdf	18/07/2016 20:43:52	Tamara Rodrigues da Silva	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 01 de Abril de 2019

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-005

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-0683

E-mail: cephumanos@ufscar.br