

Tuanny Teixeira Pinheiro

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA NA MICROCIRCULAÇÃO E
NA CIRCULAÇÃO SISTÊMICA EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Medicina Translacional.

SÃO PAULO

2017

Tuanny Teixeira Pinheiro

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA NA MICROCIRCULAÇÃO E
NA CIRCULAÇÃO SISTÊMICA EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Medicina Translacional.

Orientadora:

Prof. LD. Flávia Ribeiro Machado

Coorientador:

Prof. Dr. Flávio Geraldo Rezende de Freitas

SÃO PAULO

2017

Pinheiro, Tuanny Teixeira

Impacto da mobilização passiva na microcirculação e na circulação sistêmica em pacientes com choque séptico/Tuanny Teixeira Pinheiro. -- São Paulo, 2017
xxi, 95 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional.

Título em inglês: Impact of passive mobilization in the microcirculation and in the systemic circulation in patients with septic shock

1. Sepsis; 2. Fisioterapia; 3. Microcirculação; 4. Terapia intensiva

Normas

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2ª ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015 [2016-07-12]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. José Luiz Martins

Coordenadora do curso de pós-graduação: Profa. Dra. Dulce E. Casarini

TUANNY TEIXEIRA PINHEIRO

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA NA MICROCIRCULAÇÃO E
NA CIRCULAÇÃO SISTÊMICA EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO**

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Luciana Dias Chiavegato

Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Prof. Dr. Ruy de Camargo Pires Neto

Suplente:

Prof. Dr. Luiz Fernando dos Reis Falcão

*À minha mãe **Maria Goreth** e minha irmã **Aline**, pela confiança, dedicação e apoio.
Ao meu companheiro **Erik**, pela cumplicidade, carinho e atenção.
Aos meus amigos e família pelo incentivo, acolhimento e companheirismo.*

Agradecimentos

Profiro meus sinceros agradecimentos à Universidade Federal de São Paulo e à Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva pela oportunidade de desenvolver a pesquisa, proporcionando meu crescimento pessoal e profissional.

À Flávia Ribeiro Machado, pela confiança em mim depositada, pelo exemplo de profissional competente e dedicada, pelos ensinamentos e compreensão que foram essenciais durante a realização dessa dissertação.

Ao Flávio Geraldo Rezende de Freitas pelo apoio fundamental, paciência e inestimáveis ensinamentos.

Ao Antônio Tonete Bafi pela dedicação, constantes incentivos e demonstrações de sabedoria e por sempre estar disponível a me auxiliar.

À Karla Tuanny Fiorese Coimbra pelo eterno incentivo, paciência, amizade e contribuição a esse estudo.

À Heloísa Baccaro Rossetti, Vanessa Marques Ferreira Mendez e Paulo Vinicius Talma pelos ensinamentos específicos de nossa área de atuação, pela oportunidade e colaboração.

Ao Aécio Flávio Teixeira de Gois e à Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências por permitirem a inclusão de pacientes em seu serviço.

À todos os colegas de trabalho e educadores que contribuíram com suas ações e observações e incentivaram o aprimoramento dos meus estudos.

Aos meus amigos, meu namorado e minha família por sempre acreditarem em mim, me acolherem e me incentivarem pela busca de meus sonhos e para que eu me tornasse uma profissional cada vez mais capacitada. Amo vocês.

À todos os pacientes que participaram deste estudo e seus responsáveis legais que autorizaram.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo financiamento do projeto que permitiu a compra do aparelho Microscan, MicroVision Medical.

À empresa Samsung Medison pela cessão do aparelho de ecocardiografia que permitiu a realização desse estudo.

Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos.

(Fernando Teixeira de Andrade)

Sumário

	Página
Dedicatória.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Epígrafe.....	viii
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xiii
Resumo.....	xvi
Abstract.....	xix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos gerais relacionados à sepse.....	1
1.2 Aspectos fisiopatológicos e de perfusão tecidual.....	4
1.3 Aspectos da microcirculação tecidual.....	5
1.4 Aspectos sobre fraqueza muscular adquirida na sepse.....	8
1.5 Considerações sobre exercícios em pacientes críticos.....	9
2 OBJETIVOS.....	14
3 MATERIAL E MÉTODO.....	15
3.1 Desenho do estudo e cenário.....	15
3.2 População.....	15
3.3 Protocolo do estudo.....	16
3.4 Dados da microcirculação.....	17
3.5 Outras variáveis.....	19
3.6 Análise estatística.....	21
4 RESULTADOS.....	23

5 DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÃO.....	38
7 REFERÊNCIAS.....	39

Anexos

Apêndice

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de pacientes do protocolo.....	24
---	----

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características clínicas e epidemiológicas.....	26
Tabela 2.	Comportamento das variáveis hemodinâmicas sistêmicas, de perfusão tecidual e ventilação.....	27
Tabela 3.	Comportamento das variáveis de microcirculação.....	28
Tabela 4.	Variáveis microcirculatórias de acordo com a dose de noradrenalina.....	29
Tabela 5.	Deltas da microcirculação de acordo com a dose de noradrenalina.....	29

Lista de abreviaturas e siglas

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
BASES	<i>Brazilian Sepsis Epidemiological Study</i>
BE	<i>base excess</i>
CO ₂	dióxido de carbono
Cst	complacência estática
DBS	<i>de Backer score</i>
DC	débito cardíaco
DM	diabetes mellitus
DO ₂	oferta de oxigênio
DVA	drogas vasoativas
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
EUA	Estados Unidos da América
FC	frequência cardíaca
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
HAS	hipertensão arterial sistêmica
Hb	hemoglobina
HI	<i>heterogeneity index</i>
IC	índice cardíaco
ILAS	Instituto Latino Americano da Sepsis
IMC	índice de massa corpórea
LED	<i>light-emitting diode</i>
MFI	<i>microcirculatory flow index</i>
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio
PaO ₂ /FiO ₂	relação entre a PaO ₂ e a FiO ₂
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i>
PPV	<i>proportion of perfused vessels</i>
PROGRESS	<i>Promoting Global Research Excellence In Severe Sepsis</i>
PVC	pressão venosa central
PvCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto
PVD	<i>perfused vascular density</i>
SAPS 3	<i>simplified acute physiology score 3</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDF	<i>sidestream dark field</i>
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOAP	<i>Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients</i>
SOFA	<i>sequential organ failure assessment</i>
SPREAD	<i>Sepsis Prevalence Assessment Database</i>
SvO ₂	saturação venosa mista de oxigênio
SvcO ₂	saturação venosa central de oxigênio
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TeO ₂	taxa de extração de oxigênio
TEP	tromboembolismo pulmonar
TVD	<i>total vascular density</i>
TVP	trombose venosa profunda
UTI	unidade de terapia intensiva
VC	volume corrente

VMI	ventilação mecânica invasiva
VO ₂	consumo de oxigênio
Δ	variação

Resumo

Objetivo: Avaliar, em pacientes com choque séptico, o impacto da mobilização passiva na microcirculação sublingual, em variáveis hemodinâmicas sistêmicas e de perfusão tecidual. **Método:** Trata-se de ensaio clínico em pacientes maiores de 18 anos, com choque séptico e em uso de noradrenalina com doses entre 0,1 e 1,0 mcg/Kg/min, sedados com pontuação na escala Ramsay de 6 e sob ventilação mecânica invasiva após fase de ressuscitação inicial. Foram excluídos pacientes com hipertensão intracraniana, em status epilepticus, com arritmia cardíaca no momento do estudo, infarto agudo do miocárdio (classificado em Killip 4), plaquetopenia ($< 30.000/\mu\text{L}$), hemoglobina $< 7,0$ g/dL, leucocitose ($> 50.000/\mu\text{L}$), história de obstrução arterial dos membros, piora da relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio nas últimas 6 horas (queda > 50), choque circulatório de múltiplas causas, presença de condições clínicas com contraindicação à mobilização ou à coleta da microcirculação, pacientes gestantes, moribundos e aqueles com óbito antes da realização do protocolo. Foi aplicado exercício passivo durante 20 minutos, sendo 5 minutos em cada membro com frequência de 30 repetições por minuto. Foram comparadas variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e microcirculatórias, antes (momento T0) e até 10 minutos após a movimentação passiva (momento T1). A microcirculação foi avaliada por meio da tecnologia de imagem por corrente lateral em campo escuro. As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão ou mediana e interquartis 25-75%, sendo utilizado teste T de Student pareado ou Wilcoxon pareado, quando apropriado. Comparamos as variáveis microcirculatórias nos momentos T0 e T1 entre o grupo com baixas doses de noradrenalina ($< 0,3$ mcg/Kg/min) e o grupo com altas doses de noradrenalina ($\geq 0,3$ mcg/Kg/min),

utilizando o teste T pareado ou Wilcoxon pareado, conforme apropriado. Além disso, comparamos a variação entre T0 e T1 das variáveis microcirculatórias entre os grupos por meio do teste T ou Mann-Whitney, conforme apropriado. Potenciais variações na microcirculação entre T0 e T1 foram correlacionadas com as variações em frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC) e pressão arterial média (PAM) utilizando-se o teste de Spearman. Também comparamos os indivíduos com e sem melhora em variáveis microcirculatórias em relação às variações da FC, IC e PAM por meio do teste de Mann Whitney. Em todos os testes, usamos como nível de significância valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 35 pacientes, sendo 45,7% do sexo masculino, idade mediana de 68 (49,0 – 78,0) anos, média de escore SAPS 3 de $66,7 \pm 12,1$ e mediana de escore SOFA de 9 (7,0 – 12,0). Após a mobilização passiva, houve aumento discreto, mas significativo, na PPV (T0: 78,2 (70,9 – 81,9); T1: 80,0 (75,2 – 85,1), $p < 0,029$), sem alteração das demais variáveis da microcirculação. O aumento do PPV foi significativo somente no grupo com altas doses de noradrenalina, porém não houve diferença significativa na variação do PPV (T1-T0) entre os dois grupos. Não encontramos outras diferenças significativas entre os grupos de baixas e altas doses. Houve redução da FC (T0: $95,6 \pm 22,0$; T1: $93,8 \pm 22,0$, $p < 0,040$) e da temperatura corpórea (T0: $36,9 \pm 1,1$; T1: $36,7 \pm 1,2$, $p < 0,002$), porém, sem relevância clínica. Não houve alteração nos demais parâmetros hemodinâmicos e nos níveis de lactato e saturação venosa central de oxigênio. Não houve correlação significativa entre a variação de PPV e a variação de FC ($r = -0,010$, $p = 0,955$), IC ($r = 0,218$, $p = 0,215$) e PAM ($r = 0,276$, $p = 0,109$). Entretanto, os indivíduos que melhoraram a PPV tiveram menor redução da PAM [1,0 (- 1,0 a 4,0)] com a mobilização passiva do que os sem melhora da PPV [- 2,5 (- 7,25 a - 0,25)], com $p = 0,05$. **Conclusão:** Em pacientes com choque séptico após a fase inicial de

ressuscitação hemodinâmica, o exercício passivo parece estar associado a aumento da proporção de vasos perfundidos na microcirculação sublingual e não compromete as variáveis hemodinâmicas sistêmicas ou de perfusão tecidual. Essa alteração na proporção de vasos perfundidos se associa a menor redução da pressão arterial sistêmica após o exercício passivo.

Descritores: sepse, choque séptico, fisioterapia, terapia por exercício, microcirculação, terapia intensiva.

Abstract

Objective: To evaluate, in patients with septic shock, the impact of passive mobilization in the sublingual microcirculation, in the systemic hemodynamics and tissue perfusion variables. **Method:** This is a clinical trial in patients older than 18 years, with septic shock and norepinephrine at doses between 0.1 and 1.0 mcg/kg/min, sedated with a Ramsay Scale of 6 and with invasive mechanical ventilation after initial resuscitation phase. We excluded patients with intracranial hypertension, in status epilepticus, with cardiac arrhythmia at the time of the study, acute myocardial infarction (Killip 4), thrombocytopenia ($< 30,000/\mu\text{L}$), hemoglobin < 7.0 g/dL, leukocytosis ($> 50,000/\mu\text{L}$), peripheral arterial disease, worsening oxygenation status in the last 6 hours (oxygen partial pressure to inspired oxygen fraction decrease > 50), circulatory shock of multiple causes, pregnancy, clinical conditions with contraindication for the mobilization or microcirculation sampling, moribund patients and those who died before the exercise session. Passive exercise was applied for 20 minutes, 5 minutes in each member with 30 repetitions per minute. Hemodynamic, laboratory and microcirculatory variables were compared before (T0) and up to 10 minutes after passive movement (T1). The microcirculation was assessed using the sidestream dark field. Continuous variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile 25-75% using paired Student's t test or paired Wilcoxon test when appropriate. We compared the microcirculatory variables at moments T0 and T1 in the low-dose noradrenaline group (< 0.3 mcg/kg/min) and the high-dose noradrenaline group (≥ 0.3 mcg/kg/min) using t-paired test or Wilcoxon paired test, as appropriate. We also compared the microcirculatory variables variation between T0 and T1 between the groups, using t-test or Mann-Whitney test, as appropriate. We correlated potential

variations in microcirculation with the variation of heart rate (HR), cardiac index (CI) and mean arterial pressure (MAP), using the Spearman test. We also compared individuals with and without improvement in microcirculation variables in relation to HR, CI and MAP variation using the Mann Whitney test. In all tests, we used level of significance value of $p < 0.05$. **Results:** Thirty-five patients were included, being 45.7% male, with a median age of 68 (49.0 - 78.0) years, mean SAPS 3 score of 66.7 ± 12.1 and median SOFA score of 9 (7.0 - 12.0). After passive mobilization, there was a slight but significant increase in PPV (T0: 78.2 (70.9 - 81.9); T1: 80.0 (75.2 - 85.1), $p < 0.029$), without any change in other microcirculation variables. The increase in PPV was significant only in the high-dose noradrenaline group, but the PPV variation (T1-T0) was not statistically different between the two groups. We could not find any other significant differences between the low-dose and high-dose groups. There was a reduction in HR (T0: 95.6 ± 22.0 ; T1: 93.8 ± 22.0 , $p < 0.040$) and body temperature (T0: 36.9 ± 1.1 ; T1: 36.7 ± 1.2 , $p < 0.002$), but without clinical relevance. There was no change in other hemodynamic parameters and lactate and central venous oxygen saturation levels. There was no significant correlation between PPV variation and HR variation ($r = -0,010$, $p = 0,955$), CI ($r = 0,218$, $p = 0,215$) and MAP ($r = 0,276$, $p = 0,109$). However, individuals who improve PPV has smaller variation in MAP [1.0 (- 1.0 to 4.0)] with passive mobilization than those without improvement in PPV [- 2.5 (- 7.25 - 0.25)], $p = 0.05$. **Conclusion:** In patients with septic shock after the initial phase of hemodynamic resuscitation, passive exercise seems to be associated with increased proportion of perfused vessels in the sublingual microcirculation and doesn't compromise the systemic hemodynamics or tissue perfusion variables. This alteration in the proportion of perfused vessels was associated with a smaller reduction in the systemic arterial blood pressure after passive exercise.

Key words: sepsis; shock, septic; physical therapy specialty; exercise therapy; microcirculation; intensive care.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais relacionados à sepse

O conceito de sepse data da época de Hipócrates e tinha como significado processo de putrefação, de degradação biológica.⁽¹⁾ Já no final do século XIX, passou-se a descrever sepse como a resposta sistêmica do organismo frente a um quadro de infecção.⁽²⁾ A partir disso, para a padronização de termos, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) promoveram uma conferência em 1991. A sepse foi definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês, *systemic inflammatory response syndrome*) desencadeada por uma infecção, com a presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura maior que 38°C ou menor que 36°C; frequência respiratória maior que 20 respirações por minuto (rpm) ou pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) menor 32 mmHg; frequência cardíaca (FC) acima de 90 batimentos por minuto (bpm); leucocitose acima 12.000/mm³ ou leucopenia menor que 4.000/mm³, ou ainda presença de 10% de neutrófilos imaturos.⁽³⁾ A sepse grave foi definida como sepse associada à disfunção orgânica, hipotensão ou sinais de hipoperfusão. Já o choque séptico foi descrito como hipotensão refratária à reposição volêmica adequada, necessitando de vasopressores para manutenção da pressão arterial.⁽³⁾

Ao se aplicar esses conceitos na prática clínica, surgiram algumas limitações. Assim, as definições foram rediscutidas em 2001, mas sua essência foi mantida. No entanto, os sinais e sintomas foram expandidos, incluindo variáveis gerais, inflamatórias, hemodinâmicas, de disfunção orgânica e de perfusão tecidual.⁽⁴⁾

Somente em 2016, as definições de sepse foram modificadas pela *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), juntamente com a SCCM. Passou-se a entender sepse como uma condição com risco de vida que surge quando há disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada à infecção. A partir disso, a nomenclatura sepse grave foi extinta. Choque séptico foi descrito como um subgrupo da sepse em que anormalidades circulatórias e do metabolismo celular aumentam a mortalidade. Sua presença pode ser definida pela necessidade de uso de vasopressor associada a aumento dos níveis de lactato. Nesse consenso, os critérios para definir a presença de disfunção orgânica foram limitados apenas a presença de variação no escore Avaliação Sequencial de Falência Orgânica (SOFA, do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*) em 2 dois pontos.⁽⁵⁾

A despeito das limitações apresentadas pela primeira definição, foram desenvolvidos inúmeros estudos epidemiológicos. Pesquisas indicam que a incidência de sepse grave vem apresentando aumento contínuo,⁽⁶⁻⁹⁾ fato que pode ser atribuído ao avanço em procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos em diversas patologias, além do número crescente de germes hospitalares multirresistentes e do aumento da expectativa de vida associada a comorbidades crônicas. Em contrapartida, a mortalidade hospitalar vem se reduzindo de forma consistente, possivelmente devido a maior precocidade no diagnóstico e melhora do manejo inicial da sepse e dos cuidados intensivos.^(9,10) Contudo, a sepse ainda é a causa mais comum de óbito entre pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) não cardiológica nos Estados Unidos (EUA).^(7,11) Além disso, a longo prazo os sobreviventes possuem maior risco para infecções recorrentes, reinternações, diminuição significativa da qualidade de vida e aumento da mortalidade.^(12,13)

Fleischmann e col., em uma revisão sistemática, estimaram a incidência de sepse no mundo em torno de 20 milhões de casos por ano e a mortalidade em cerca de cinco milhões de casos por ano.⁽¹⁴⁾ Entretanto, essa estimativa se baseou em dados provenientes de países desenvolvidos, em decorrência da falta de dados de países com recursos limitados. Mesmo entre países desenvolvidos as taxas de mortalidade variam. Na Austrália e Nova Zelândia, no ano de 2004, a mortalidade em UTI foi de 26,5%⁽¹⁵⁾ com redução para 18,4% em 2012.⁽¹⁶⁾ No estudo multicêntrico *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP)*, envolvendo 24 países europeus a incidência e mortalidade apresentaram variação considerável entre os países, com forte correlação entre a ocorrência de sepse e a taxa de mortalidade em cada uma das UTI.⁽¹⁷⁾

No Brasil, o *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES)*⁽¹⁸⁾ foi um dos primeiros estudos epidemiológicos de caráter multicêntrico e observacional, tendo sido conduzido em cinco UTI públicas e privadas. Eles constataram mortalidade progressiva de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente, para sepse, sepse grave e choque séptico. Já no estudo *Sepse Brasil*,⁽¹⁹⁾ que incluiu 3.128 pacientes em 75 UTI, a mortalidade foi de 16,7% para sepse, 34,4% para sepse grave e 65,3% para choque séptico. O estudo multicêntrico *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS)*⁽²⁰⁾ também apontou para taxa elevada de mortalidade global da sepse grave em UTI (56,1%).

A análise retrospectiva de Taniguchi e col.⁽²¹⁾ evidenciou aumento no número de mortes associada a sepse, de 9,77% em 2002 para 16,46% em 2010. Essa diferença pode ser decorrente do aumento da expectativa de vida que atribui maior risco a este tipo de população, além da melhora da notificação de sepse no país.

No estudo multicêntrico *Sepsis Prevalence Assessment Database*

(SPREAD),⁽²²⁾ desenvolvido pelo Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS) com a participação de 227 UTI brasileiras, encontrou-se prevalência de 29,6% para sepse grave e choque séptico e letalidade global de 55%, sendo a mortalidade da região Sudeste (51,2%) menor do que a das demais regiões. Essa letalidade foi superior a de países desenvolvidos. A partir desses dados, compreende-se a sepse como um problema de saúde pública no Brasil.

1.2 Aspectos fisiopatológicos e de perfusão tecidual

Sabe-se que os pacientes sépticos cursam com alterações hemodinâmicas consequentes à inflamação sistêmica, como vasodilatação, hipotensão e fluxo sanguíneo microvascular heterogêneo levando ao desequilíbrio entre oferta (DO_2) e consumo de oxigênio (VO_2) e, conseqüentemente, disfunção do metabolismo celular.^(23,24)

O VO_2 reflete a demanda metabólica global e, normalmente, não depende da DO_2 . Assim, em situações que a oferta é reduzida, por diminuição do débito cardíaco (DC), anemia ou hipoxemia, o consumo é mantido por meio do aumento da taxa de extração de oxigênio (TeO_2).⁽²⁵⁾ No choque séptico, essa taxa de extração pode chegar ao seu limite máximo,^(25,26) portanto, o VO_2 torna-se dependente da oferta. Quando a DO_2 é reduzida para um valor muito baixo, o VO_2 também diminui, com conseqüente aumento do metabolismo anaeróbico e da concentração de lactato sanguíneo.⁽²⁵⁾ A hiperlactatemia indica alteração da fisiologia e está relacionada com aumento da incidência de disfunção orgânica e mortalidade.^(26,27)

Outra variável que permite avaliar a relação entre DO_2 e VO_2 no choque séptico é a saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$), colhida através de cateter venoso

central. Valores maiores ou iguais a 70% refletem uma relação adequada entre DO_2 e VO_2 .^(27,28) Assim, quando os valores apresentam-se baixos, pode-se depreender que a oferta está comprometida. Já valores elevados sugerem que o consumo pelos tecidos pode estar reduzido.⁽²⁷⁾

O gradiente veno-arterial de dióxido de carbono (ΔPCO_2) pode ser usado para avaliar se o débito cardíaco e/ou o fluxo sanguíneo estão adequados às necessidades metabólicas, ou seja, se eles são suficientes para eliminar o dióxido de carbono (CO_2) produzido pelos tecidos, independente da presença de hipóxia.⁽²⁹⁾ Essa variável é calculada a partir da diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto ($PvCO_2$) e a $PaCO_2$, sendo também aceitável sangue venoso central. Os valores em condições fisiológicas variam de 2 a 5 mmHg,⁽³⁰⁾ e o aumento no gradiente sugere baixo DC ou fluxo sanguíneo insuficiente, mesmo na presença de DC normal.⁽²⁹⁾

1.3 Aspectos da microcirculação tecidual

A microcirculação é responsável por garantir a oferta de oxigênio adequada aos tecidos. Comumente, o endotélio regula o fluxo sanguíneo para um determinado tecido ao modular sua estrutura e função em resposta a estímulos químicos ou físicos.⁽³¹⁾ É composto por uma fina camada de glicocálice, que forma uma barreira seletiva à circulação de macromoléculas entre o lúmen dos vasos capilares e a sua superfície, podendo responder a diferentes substâncias, como citocinas e fatores de coagulação.⁽³²⁾ Células endoteliais possuem a capacidade de se comunicar, portanto uma resposta frente a um estímulo é transmitida à células adjacentes.⁽²⁶⁾

Na sepse, diversos mecanismos podem estar envolvidos na gênese das

alterações da microcirculação. Primeiramente, a resposta inflamatória local torna-se generalizada e exacerbada levando a disfunção do endotélio.^(31,33) Esse fato acarreta em alterações morfológicas da barreira endotelial, principalmente do glicocálice, aumentando a permeabilidade vascular e favorecendo a passagem de células, mediadores inflamatórios e plasma para o interstício.⁽³³⁾ A ativação e/ou disfunção do endotélio também aumenta a expressão de moléculas de adesão que atraem células inflamatórias. Essas passam a produzir mediadores inflamatórios tais como citocinas, proteases e radicais livres, agravando o dano tecidual.⁽³⁴⁾ Ademais, desenvolve-se um estado pró-coagulante, que altera o equilíbrio hemostático^(33,35) e anti-fibrinolítico, levando à deposição de fibrina de forma heterogênea.⁽³⁶⁾ Também ocorre redução da deformabilidade dos eritrócitos, podendo causar obstrução microvascular⁽³⁷⁾ Todos esses fatores estão relacionados com a redução do fluxo sanguíneo e disfunção orgânica.^(26,33,38)

Além disso, o endotélio torna-se menos sensível a agentes vasoativos^(26,38) e desenvolve-se insuficiência microcirculatória. Inicialmente, ocorre diminuição na produção de óxido nítrico pela enzima óxido nítrico-sintase endotelial, levando a vasoconstrição de arteríolas proximais. Secundariamente, ocorre aumento excessivo na produção de óxido nítrico pela enzima óxido nítrico sintase induzida, provocando vasodilatação difusa da microcirculação e, conseqüentemente, redução da pressão sanguínea.^(31,33,39)

Essas alterações geram áreas de hiperfluxo, fluxo normal e hipofluxo, caracterizando a heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo, que altera a extração de oxigênio e prejudica a oxigenação tecidual.⁽²⁶⁾ Pode ocorrer diminuição da velocidade do fluxo microcirculatório, assim como interrupção do fluxo e redução da densidade de vasos perfundidos, mesmo após ressuscitação macrohemodinâmica

inicial.⁽³⁸⁾

A circulação esplâncnica é a que mais sofre com as alterações microcirculatórias, pois a região é altamente dependente de fluxo sanguíneo adequado para manter sua função, sendo uma das primeiras regiões afetadas pela hipoperfusão sistêmica.⁽³⁸⁾ Alguns pesquisadores sugeriram que a circulação esplâncnica e sublingual, em situação de choque, apresentam comportamento semelhante. Portanto, o leito microvascular sublingual poderia ser usado, visto ser de mais fácil acesso.^(38,40)

Atualmente, a microcirculação sublingual pode ser analisada como um marcador do fluxo intestinal a beira leito por meio da videomicroscopia. O procedimento não é invasivo e pode ser realizado por uma tecnologia de imagem por corrente lateral em campo escuro (SDF, do inglês, *sidestream dark field*). Trata-se de um microscópio portátil com a ponta circundada por diodos emissores de luz (LED, do inglês, *light-emitting diode*), emitindo feixes de luz verde com comprimento de onda de 530 nm, que penetram no tecido a uma profundidade de 3 mm, garantindo absorção pela hemoglobina independente do seu estado de oxigenação e gerando uma imagem cinza escura no interior dos vasos. Já os tecidos que circundam os vasos não conseguem absorver esse comprimento de onda, gerando imagem com fundo mais claro, delimitando, dessa forma, os vasos sanguíneos.⁽⁴¹⁾ Até o momento, as evidências indicam que as alterações no fluxo microvascular sublingual são mais graves em pacientes que evoluíram a óbito em comparação aos sobreviventes.⁽⁴²⁾

1.4 Aspectos sobre fraqueza muscular adquirida na sepse

Um das regiões que sofrem com a hipoperfusão na fase aguda da sepse é o tecido musculoesquelético.⁽⁴³⁾ Além das alterações microcirculatórias, a sepse também induz a miopatia modificando a capacidade do músculo de gerar força, alterando a bioenergética e reduzindo a massa muscular, ocasionando atrofia. Essas modificações são decorrentes de diversas causas, a saber, produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e interleucina-1, que geram radicais livres, além de disfunção mitocondrial, aumento da degradação proteica e redução na síntese de proteína.⁽⁴⁴⁾

A partir disso, comumente é desenvolvida miopatia que pode prolongar-se por meses. O paciente evolui com fraqueza simétrica e redução do tônus muscular, comprometendo principalmente os membros inferiores, mas podendo evoluir para tetraplegia. Os músculos respiratórios e proximais dos membros geralmente são mais afetados, enquanto os músculos faciais são melhor preservados.^(45,46)

A miopatia também pode coexistir com a polineuropatia, a qual pode ser decorrente da perda da autorregulação dos vasos sanguíneos que suprem os nervos periféricos e da liberação de citocinas, que aumentam a permeabilidade dos vasos, resultando em edema endoneural. Esse edema pode levar a hipoxemia e depleção de energia, induzindo a degeneração axonal primária de fibras sensitivas e motoras. Conseqüentemente, o paciente desenvolve fraqueza neuromuscular associada a diminuição ou ausência de sensibilidade.^(46,47) Deste modo, a polineuropatia e a miopatia podem se sobrepor em relação aos seus sinais clínicos, eletrofisiológicos e fatores de risco, dificultando a distinção entre as duas patologias.⁽⁴⁷⁾ Esse quadro é denominado fraqueza adquirida na UTI.⁽⁴⁸⁾

Essa patologia é considerada uma das causas de fraqueza neuromuscular mais comuns no âmbito da terapia intensiva.⁽⁴⁹⁾ Possui incidência de 50-100% em pacientes com sepse e choque séptico, além de estar associada a elevada taxa de morbimortalidade.⁽⁴⁸⁾ Também promove dependência da ventilação mecânica invasiva (VMI), aumento do tempo de internação na UTI e no hospital, redução da qualidade de vida e da capacidade funcional e cognitiva entre sobreviventes.^(46,47,49)

1.5 Considerações sobre exercício em pacientes críticos

Pacientes críticos geralmente são considerados “muito doentes” para tolerarem alguma atividade vigorosa, especialmente na fase inicial da patologia, implicando em imobilização prolongada.⁽⁵⁰⁾ Contudo, diversos estudos já comprovaram que a mobilização precoce desses pacientes reduz comorbidades relacionadas à inatividade, refletindo positivamente no tempo de permanência na UTI, no hospital⁽⁵¹⁾ e em dias de ventilação mecânica,⁽⁵²⁾ além de obter melhores resultados funcionais.^(52,53)

Morris *et al.*⁽⁵¹⁾ realizaram o primeiro estudo avaliando eficácia, benefícios e custos da mobilização precoce em UTI. Incluíram 330 pacientes com insuficiência respiratória aguda nas primeiras 48 horas de VMI, sendo que 53% estavam em uso de vasopressores. Esses pacientes foram alocados em dois grupos, controle e intervenção; no último foi realizada mobilização passiva, ativa, sedestação, transferência do leito para a poltrona e deambulação. O estudo demonstrou que os pacientes do grupo intervenção saíram antes do leito e tiveram menor tempo de permanência em UTI e no hospital comparado ao grupo de cuidados habituais. Não houve aumento nos custos hospitalares com o acréscimo do fisioterapeuta na equipe.

Em estudo elaborado por Schweickert *et al.*⁽⁵²⁾ foram randomizados 104 pacientes sob VMI por menos de 72 horas, dos quais 83,6% tinham diagnóstico de sepse. Foi empregado no grupo intervenção um protocolo de mobilização progressiva, incluindo desde exercício passivo à deambulação, durante os períodos de interrupção diária da sedação. Os pacientes incluídos no grupo intervenção tiveram maior frequência de retorno ao estado funcional independente, menor tempo de duração do delirium e mais dias livres de ventilação mecânica. Não houve diferença no tempo de internação em UTI e no hospital, assim como na mortalidade.

Já Kayambu e col.⁽⁵⁴⁾ desenvolveram um estudo piloto controlado randomizado com 50 pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico. Tinham o objetivo de avaliar o efeito da mobilização precoce principalmente sobre a funcionalidade e a qualidade de vida, portanto, aplicaram mobilização passiva, ativa e resistida, eletroestimulação neuromuscular transcutânea, ortostatismo passivo, treino de transferências, sedestação, marcha estacionária e deambulação. Ao comparar o grupo intervenção com o controle houve melhora significativa na qualidade de vida em relação aos domínios da função física e aspectos físicos em seis meses após alta hospitalar, além de aumento da interleucina-10, citocina anti-inflamatória. Não houve diferença significativa nos demais desfechos, como força muscular e capacidade de realizar exercício, contudo isso pode ter sido consequência do tamanho da amostra reduzido.

Em alguns pacientes, a movimentação passiva pode ser a única intervenção viável durante o período de VMI, pois geralmente estão impossibilitados de realizar um ato motor voluntário devido a ação de sedativos.⁽⁵⁵⁾ Sabe-se que o exercício passivo preserva a mobilidade articular e o comprimento muscular esquelético, impedindo contraturas, promovendo a função⁽⁵⁶⁾ e atenuando a perda de proteínas.⁽⁵⁷⁾

No estudo desenvolvido por Carel *et al.*,⁽⁵⁸⁾ seis indivíduos saudáveis realizaram mobilização passiva com estímulo proprioceptivo repetitivo durante 20 minutos em cinco dias na semana, por quatro semanas consecutivas. Em comparação aos seis indivíduos controles, esses pacientes adquiriram reorganização da representação sensório-motora, ou seja, apresentaram alterações em áreas corticais envolvidas na preparação e execução motora, que representam a base neural do treinamento proprioceptivo.

Griffiths *et al.*⁽⁵⁷⁾ aplicaram em cinco pacientes críticos um protocolo de mobilização passiva contínua em um membro inferior, durante três períodos de três horas por dia, e no membro contralateral foi realizado alongamento passivo por cinco minutos, duas vezes ao dia. O membro mobilizado passivamente teve atenuação da atrofia de fibras musculares em comparação ao membro alongado. Já Llano-Diez *et al.*⁽⁵⁹⁾ demonstraram em sete pacientes críticos, aumento de 35% na capacidade de gerar força muscular específica do membro inferior que realizou mobilização passiva contínua em comparação com o outro membro que não foi mobilizado.

Em estudo de Amidei e Sole,⁽⁶⁰⁾ 20 minutos de exercício passivo em 32 pacientes críticos foi bem tolerado, mantendo-se estabilidade de variáveis hemodinâmicas sistêmicas, com redução da intensidade da dor e os níveis de interleucina 6, uma citocina pró-inflamatória. Já Hickmann *et al.*⁽⁶¹⁾ mostraram discreto aumento da FC e ausência de alterações no gasto energético, PA, VO₂ e lactato durante os 30 minutos de mobilização passiva com bicicleta ergométrica em 15 pacientes críticos, sendo que oito estavam em uso de droga vasoativa. Os autores relataram que os resultados não diferiram de pacientes saudáveis acordados ao realizar o exercício passivo, porém os dados não foram mostrados.

Pires-Neto *et al.*⁽⁵⁵⁾ não mostraram alterações clínicas relevantes nas variáveis

respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas, de forma independente da necessidade de drogas vasoativas em 19 pacientes sedados e sob VMI após 20 minutos de exercício passivo com bicicleta ergométrica elétrica. Somente a FC e a pressão venosa central (PVC) apresentaram aumento discreto após o exercício, porém essas diferenças foram consideradas clinicamente não relevantes. Burtin e col.⁽⁵³⁾ não encontraram alterações na FC, pressão arterial sistólica e diastólica após exercício passivo e ativo realizado em cicloergômetro na UTI. Somente oito das sessões realizadas foram interrompidas em decorrência de aumento da pressão arterial sistólica ou queda da pressão arterial diastólica. Entretanto, os autores não especificaram se essas alterações ocorreram em pacientes que realizaram o exercício de forma passiva ou ativa.

Em contrapartida, Norrenberg *et al.*⁽⁶²⁾ mostraram, em 16 pacientes críticos, aumento significativo da FC (4,1%), IC (8,8%) e VO_2 (16%), além de redução significativa da saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) (3,3%) durante o exercício passivo. Contudo, foram incluídos tanto pacientes sedados, como não sedados, o que interfere nas respostas hemodinâmicas e compromete a interpretação dos resultados. Em outro estudo brasileiro, realizado em pacientes sedados sob VMI por mais de 48 horas e em uso de drogas vasoativas, também houve aumento significativo do VO_2 e queda da SvO_2 após a mobilização cíclica passiva de membros inferiores, porém foram avaliados somente cinco pacientes.⁽⁶³⁾

A partir desses dados, observa-se que é viável e provavelmente seguro a prática da fisioterapia motora em pacientes críticos, promovendo alguns benefícios durante o período de internação e após alta hospitalar. Contudo, poucos estudos buscaram elucidar os efeitos do exercício sobre variáveis hemodinâmicas e de perfusão tecidual em pacientes chocados, restando dúvidas sobre possíveis riscos da

fisioterapia agravar o estado desses pacientes. É possível que, ao redirecionar o fluxo sanguíneo de órgãos vitais para o sistema musculoesquelético, principalmente em pacientes que estão sob ação de vasopressores, haja comprometimento da perfusão tecidual. Dessa forma, há incertezas se mesmo o exercício somente passivo pode agravar a disfunção orgânica. Isso gera hesitação em sua aplicação diária na UTI. Portanto, devido à falta de ensaios clínicos que analisam especificamente a influência da mobilização passiva nas variáveis microcirculatórias, macro-hemodinâmicas e de perfusão tecidual em pacientes com choque séptico, desenvolveu-se o presente estudo.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário desse estudo foi avaliar se a mobilização passiva de pacientes com choque séptico, após a fase inicial de ressuscitação hemodinâmica, tem impacto na microcirculação sublingual.

São objetivos secundários:

- avaliar se a mobilização passiva altera a hemodinâmica sistêmica,
- avaliar se a mobilização passiva altera a perfusão tecidual,
- identificar fatores que estão associados a potenciais alterações da microcirculação.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Desenho do estudo e cenário

Essa pesquisa consistiu em um ensaio clínico realizado no Setor de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva e na Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo. As unidades são compostas por 35 e oito leitos, respectivamente, e possuem perfil misto de pacientes tanto clínicos como cirúrgicos.

O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo sob o número: 1056/11 (Anexo 1). Todos os responsáveis legais consentiram com a participação, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

3.2 População

Foram elegíveis pacientes com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de choque séptico, definido pela presença de hipotensão induzida pela sepse apesar de ressuscitação volêmica adequada com necessidade de droga vasoativa.⁽³⁾ Foram incluídos, de forma consecutiva, apenas pacientes em uso de noradrenalina com doses entre 0,1 e 1,0 mcg/Kg/min, sob ventilação mecânica invasiva e recebendo sedação contínua por indicação do médico assistente, com pontuação 6 na Escala de Sedação Ramsay,⁽⁶⁴⁾ após assinatura do termo de consentimento. Todos deveriam possuir monitorização invasiva de pressão arterial e uso de cateter venoso central posicionado em veia jugular ou subclávia. Os pacientes já haviam recebido

ressuscitação hemodinâmica inicial.

Foram excluídos pacientes com hipertensão intracraniana, em status epilepticus, com arritmia cardíaca no momento do estudo, infarto agudo do miocárdio classificado em Killip 4, plaquetopenia ($< 30.000/\mu\text{L}$), hemoglobina $< 7,0$ g/dL, leucocitose ($> 50.000/\mu\text{L}$), história de obstrução arterial dos membros, piora da relação pressão parcial de oxigênio (PaO_2) por fração inspirada de oxigênio (FiO_2) nas últimas 6 horas (queda > 50), choque circulatório de múltiplas causas, pacientes gestantes e moribundos. Também foram excluídos aqueles com condições clínicas que impossibilitassem o emprego do protocolo de mobilização, como tumor ósseo, fratura óssea não consolidada ou instável, amputação, pós-operatório para colocação ou retirada de prótese óssea de membros inferiores e superiores, trombose venosa profunda ou flebite, deformidade osteomuscular e síndrome compartimental em membros superiores ou inferiores. Além disso, pacientes com impossibilidade de coleta da microcirculação sublingual por meio do SDF e aqueles com óbito antes da realização do protocolo foram retirados do estudo.

3.3 Protocolo de estudo

Todos os pacientes foram submetidos à mobilização passiva de acordo com o protocolo previamente estabelecido. Os pacientes selecionados foram mantidos em decúbito dorsal e cabeceira elevada a 30° e submetidos à flexão tríplice dos quatro membros (flexo-extensão do tornozelo, joelho e quadril e flexo-extensão do punho, cotovelo e ombro), executada sequencialmente em membro superior direito, membro inferior direito, membro inferior esquerdo e membro superior esquerdo, com duração de cinco minutos em cada membro, totalizando 20 minutos de movimentação. Foram

realizados 30 movimentos por minuto, sendo essa frequência mantida por meio de um metrônomo digital MA-1 BLBK® (*KORG*, Tóquio, Japão). O protocolo foi realizado por equipe composta por um fisioterapeuta (TTP) e três médicos treinados na técnica do SDF (FGRF, ATB, KTFC).

Antes do início do protocolo, era necessária estabilidade dos parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos por período mínimo de 20 minutos, sem alteração da dose de drogas vasoativas e/ou sedação. Os critérios de interrupção do protocolo foram superficialização do nível de consciência com Ramsay menor que 6, queda de saturação periférica de oxigênio abaixo de 88%, instabilidade hemodinâmica (FC < 45 bpm, pressão arterial média (PAM) < 60 ou > 120 mmHg) e/ou necessidade de alteração nas doses de drogas vasoativas ou sedação durante a mobilização. Durante o protocolo, também não era permitida alteração dos parâmetros ventilatórios. Caso fosse necessária alteração nesses parâmetros ou nas doses de drogas, o protocolo era suspenso e se houvesse estabilização do quadro o protocolo era novamente realizado após 24 horas.

Antes do início do protocolo de mobilização, todas as variáveis basais eram registradas (momento T0). Após a aplicação da mobilização passiva, os dados eram novamente coletados dentro dos primeiros 10 minutos da finalização da mobilização (momento T1).

3.4 Dados da microcirculação

A coleta de vídeos da microcirculação sublingual foi realizada por meio do SDF (*Microscan*®; *MicroVision Medical*, Amsterdã, Holanda), respeitando o protocolo previamente descrito.⁽⁶⁵⁾ Foram obtidas três imagens no momento T0 e três no

momento T1 por um dos médicos qualificados, por meio da câmera acoplada no equipamento, posicionada em três locais distintos da mucosa sublingual, sem exercer pressão sobre os vasos, registrando-se pelo menos uma imagem de alta qualidade durante 10 segundos em cada região. Todos os vídeos foram capturados por um computador utilizando-se um conversor de vídeo analógico/digital ADVC110® (*Canopus Co, San Jose, Califórnia, EUA*).

A análise dos vídeos foi feita de forma cega. Para isso, os pacientes foram divididos em seis grupos contendo cinco ou seis pacientes em cada, sendo os seus vídeos salvos com números aleatórios. Em seguida, as imagens foram analisadas inicialmente por um examinador (TTP) e todas foram revisadas por um segundo examinador (ABT), utilizando o software AVA 3.0® (*Microvision Medical, Amsterdã, Holanda*) e considerando somente os vasos com diâmetro inferior a 20 micrômetros (vasos pequenos).

Os parâmetros microcirculatórios sublinguais avaliados foram o índice de fluxo microcirculatório (MFI, do inglês, *microcirculatory flow index*), a densidade vascular total (TVD, do inglês, *total vascular density*), o escore De Backer (DBS, do inglês, *de Backer score*), a densidade vascular perfundida (PVD, do inglês, *perfused vascular density*), a proporção de vasos perfundidos (PPV, do inglês, *proportion of perfused vessels*) e o índice de heterogeneidade (HI, do inglês, *heterogeneity index*).

O MFI foi obtido após a divisão da imagem estabilizada em quatro quadrantes, os quais tiveram o fluxo de seus vasos avaliados subjetivamente e quantificados entre 0 e 3 de acordo com o predomínio do tipo de fluxo, sendo 0 o fluxo ausente, 1 o fluxo intermitente, 2 o fluxo lentificado e 3 o fluxo contínuo. O valor do MIF era definido pela média dos valores entre os quadrantes.⁽⁶⁵⁾

A TVD foi determinada por meio da aferição do comprimento total dos vasos

dividido pela superfície total da área avaliada. Obteve-se também o DBS, no qual a densidade vascular é determinada pelo número de vasos que cruzam três linhas horizontais e três linhas verticais, equidistantes, divididos pelo comprimento total das linhas.⁽⁶⁵⁾

Também foram graduados de 0 a 3 o fluxo de cada vaso presente ao longo do vídeo e a partir disso, a PVD foi definida ao calcular o comprimento total de vasos perfundidos dividido pela superfície total da área analisada. A PPV foi determinada calculando o número total de vasos e subtraindo os não perfundidos (fluxo 0 e 1), de acordo com a fórmula: $PPV = 100 \times (\text{número total de vasos} - \text{vasos não perfundidos}) / \text{número total de vasos}$. O HI foi calculado pela diferença entre o maior e menor valor de PPV, dividido pela média dos valores de PPV.⁽⁶⁵⁾

3.5 Outras variáveis

Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos por meio da análise de prontuário por um único investigador (TTP) e as variáveis ventilatórias, hemodinâmicas e laboratoriais foram coletadas imediatamente antes e dentro dos primeiros 10 minutos após a finalização do protocolo de exercício passivo. A ficha empregada na coleta está no Apêndice 2. Os pacientes foram seguidos até a alta da UTI para determinação do tempo de internação e mortalidade.

As variáveis clínicas e epidemiológicas coletadas incluíram idade, gênero, índice de massa corpórea, diagnóstico de admissão, presença de comorbidades, índice de Charlson, tipo de internação (clínico e cirúrgico), foco da infecção, escore SOFA, no dia de aplicação do protocolo, escore Fisiológico Agudo Simplificado 3 (SAPS 3, do inglês, *Simplified Acute Physiology Score 3*) da admissão na UTI, uso de

sedação e uso de drogas vasoativas.

Também foram colhidos parâmetros ventilatórios a saber, volume corrente (VC); pressão positiva expiratória final (PEEP, do inglês, *positive end-expiratory pressure*); complacência estática (Cst, do inglês, *static compliance*) e pressão de distensão (do inglês, *driving pressure*), bem como gasometrias arteriais para determinação da PaO₂, PaCO₂ e da relação entre a PaO₂/FiO₂.

Para a caracterização do perfil hemodinâmico sistêmico foram registradas a FC; PAM; PVC e o índice cardíaco (IC). Para medida do IC foi usado a termodiluição pulmonar (*Vigilance*®, *Edwards Lifesciences LLC – Irvine, CA, EUA*) e a termodiluição transpulmonar intermitente manual (EV1000®, *Edwards Lifesciences LLC – Irvine, CA, EUA*) naqueles pacientes já monitorizados. Nos pacientes não monitorizados de forma invasiva, o IC foi estimado pela ecocardiografia transtorácica (SonoAce R7, *Samsung Medison, Seoul, Korea*), conforme técnica recomendada.⁽⁶⁶⁾ Já para a medida de PVC foi usada a técnica de monitorização eletrônica contínua, utilizando transdutor de pressão, com o paciente posicionado a 30° e adotando o zero hidrostático na região do quarto espaço intercostal, à altura da linha axilar média. O valor considerado foi a base da onda “a” da curva de PVC no final da fase expiratória do ciclo respiratório. A técnica adotada respeitou protocolo previamente descrito no Consenso Brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico. A PA invasiva também foi medida de forma contínua e eletrônica, com uso de transdutor de pressão, conforme técnica difundida.⁽⁶⁷⁾

Amostras de sangue foram coletadas para avaliar o status de perfusão tecidual por meio da determinação do lactato sérico, excesso de bases (BE, do inglês, *base excess*) e SvcO₂. Foi determinado também o Δ PCO₂.

3.6 Análise estatística

Considerando como desfecho primário do estudo a potencial alteração no MFI provocada pela mobilização passiva, o tamanho da amostra foi calculado baseando-se na redução potencial de 0,25 no MFI após o exercício, com desvio padrão de 0,5, erro alfa de 0,05 e poder de 80%. Desse modo, seriam necessários 34 pacientes. Foi usado *software MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Bélgica)*.

As variáveis categóricas foram descritas de acordo com sua frequência. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade de sua distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk e representadas sob a forma de mediana e interquartis 25 – 75% ou média e desvio padrão, conforme apropriado.

O efeito do exercício passivo nas variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e nos índices microcirculatórios sublinguais foi investigado comparando o momento T0 com T1 por meio do teste T de Student pareado ou teste de Wilcoxon pareado, conforme apropriado.

Também realizamos análise post-hoc classificando nossos pacientes de acordo com a dose de noradrenalina basal. Dessa forma, os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro denominado baixas doses de noradrenalina contendo aqueles que estavam em uso de doses menores que 0,3 mcg/Kg/min e o segundo denominado altas doses de noradrenalina contendo aqueles que estavam em uso de doses maiores ou iguais a 0,3 mcg/Kg/min. Comparamos as variáveis microcirculatórias nos momentos T0 e T1 nos grupos utilizando o teste T pareado ou Wilcoxon pareado, conforme apropriado. Além disso, comparamos a variação entre T0 e T1 das variáveis microcirculatórias entre os grupos por meio do teste T ou Mann-Whitney, conforme apropriado.

Para avaliar as interações entre a circulação sistêmica e a microcirculação foram calculadas as variações de cada variável entre os períodos pré e pós mobilização passiva ($\Delta = \text{valor T1} - \text{valor T0}$). A partir disso, testamos a correlação entre a variação de variáveis microcirculatórias com os demais gradientes, utilizando o teste de correlação de Spearman. Também definimos como melhora da PPV uma variação da PPV maior ou igual a 3%, com base no valor da mediana dessa variável. Comparamos os indivíduos com e sem melhora da PPV em relação à variação do IC, PAM e FC por meio do teste de Mann Whitney.

A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics para Windows, versão 22.0 (*Armonk, NY: IBM Corp*). Os resultados foram considerados significativos quando valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

O período de estudo foi de abril a outubro de 2013 e maio de 2014 a maio de 2015. A coleta foi interrompida por necessidade de reparos no aparelho SDF. Durante o período do estudo, foram internados 2877 pacientes nas UTI, sendo que 302 (10,5%) apresentaram choque séptico e estavam em ventilação mecânica invasiva. Desses, 36 pacientes foram incluídos, porém um foi descontinuado do estudo devido à superficialização do nível de consciência sem necessidade posterior de sedação profunda. Portanto, foram incluídos 35 pacientes (Figura 1).

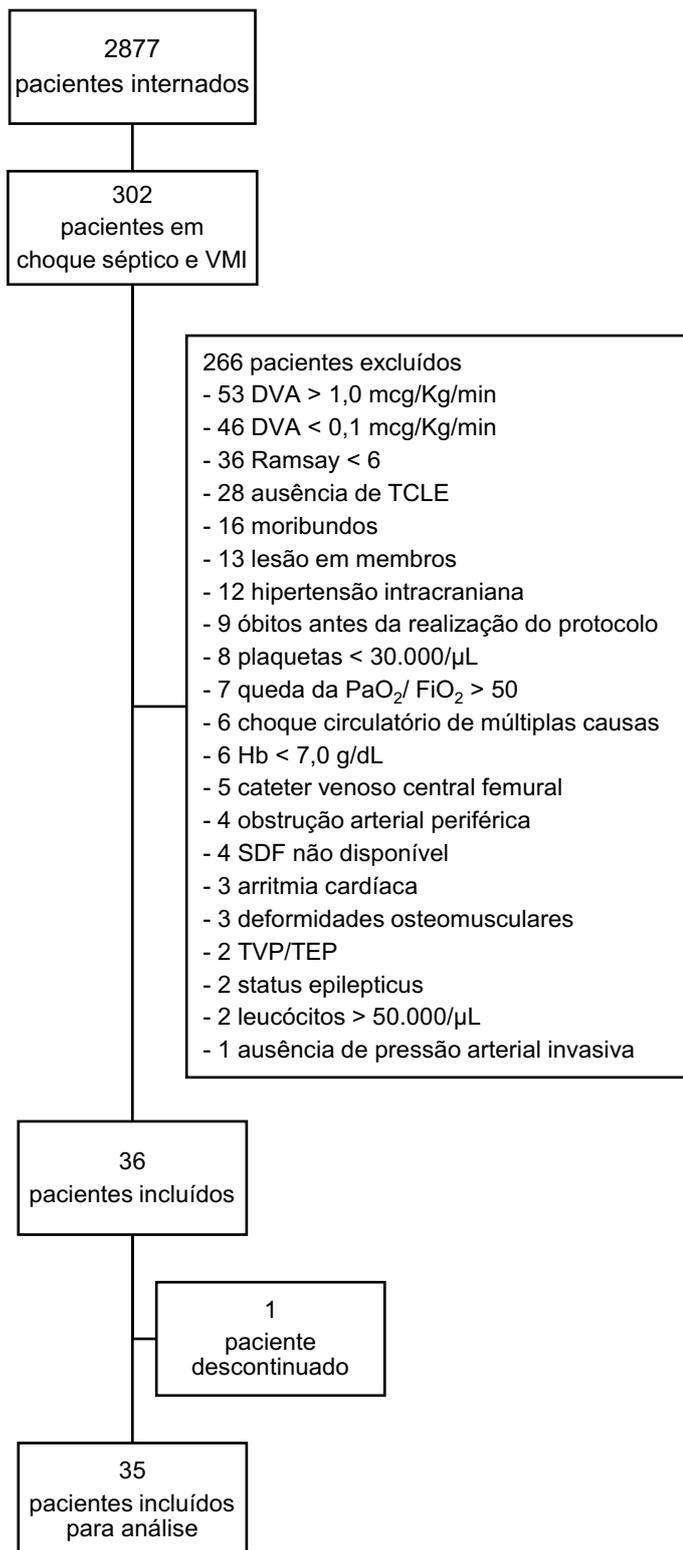


Figura 1. Fluxograma de pacientes do protocolo

Nota: VMI - ventilação mecânica invasiva; DVA - drogas vasoativas; TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; Hb - hemoglobina; SDF - *sidestream dark field*; TVP - trombose venosa profunda; TEP - tromboembolismo pulmonar.

A mediana de idade foi de 68 (49,0 – 78,0) anos. A maioria dos pacientes pertencia ao gênero feminino e foi admitida na UTI após procedimentos cirúrgicos. O principal sítio de infecção foi o pulmonar e a mortalidade na UTI foi elevada (60%).

Todos foram submetidos à ressuscitação hemodinâmica inicial e a maioria foi monitorizada de forma invasiva para obter o IC; 14 (40,0%) estavam com o cateter de artéria pulmonar Vigilance® e oito (22,8%) com o cateter de termodiluição transpulmonar intermitente manual EV1000®, conforme determinado pelo médico assistente. Os 13 pacientes restantes foram submetidos à ecocardiografia transtorácica, porém em um deles não foi possível obter janela adequada para realização do exame. As características clínicas e epidemiológicas constam na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas

Variáveis	Resultados (n = 35)
Idade, anos	68 (49,0 - 78,0)
Gênero, masculino	16 (45,7)
IMC, Kg/m ²	24,6 ± 5,0
SOFA*	9 (7,0 - 12,0)
SAPS 3	66,7 ± 12,1
Diagnóstico na admissão	
Cirúrgico	19 (54,3)
Clínico	16 (45,7)
Índice de Charlson	2,0 (1,0 - 6,0)
Comorbidades	
HAS	15 (42,9)
DM	10 (28,6)
Insuficiência hepática	4 (11,4)
Foco de infecção	
Pulmonar	18 (51,4)
Abdominal	8 (22,9)
Corrente sanguínea	6 (17,1)
Outros	3 (8,6)
Sedação	
Propofol, mg/Kg/hora (n=30)	1,84 ± 0,83
Fentanil, mcg/Kg/hora (n=28)	3,42 ± 1,41
Midazolam, mcg/Kg/hora (n=5)	0,08 (0,06 - 0,17)
Uso de drogas vasoativas	
Noradrenalina, mcg/Kg/min (n=35)	0,39 ± 0,20
Adrenalina, mcg/Kg/min (n=2)	0,01 (0,01 - 0,01)
Dobutamina, mcg/Kg/min (n=1)	2,85
Tempo de DVA pré-protocolo, horas	39 (24,0 - 72,0)
Ventilação mecânica	
PEEP, cmH ₂ O	8,0 (6,0 - 10,0)
FiO ₂ , %	40,0 (30,0 - 50,0)
PaO ₂ /FiO ₂	239,0 ± 83,0
Cst, mL/cmH ₂ O	33,9 ± 13,7
VC, mL/Kg**	7,2 ± 1,4
Pressão de distensão, cmH ₂ O	12,0 (9,0 - 16,0)
Tempo de internação em UTI, dias	17,0 (12,0 - 25,0)
Mortalidade na UTI	21 (60,0)

Nota: IMC - índice de massa corpórea; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes mellitus; DVA - drogas vasoativas; PEEP - *positive end-expiratory pressure*; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; Cst - complacência estática; VC - volume corrente; UTI - unidade de terapia intensiva. * SOFA do dia da inclusão. ** Baseado no peso predito pela altura. Resultados em número (%), média ± desvio padrão ou mediana (25% - 75%).

Dentre as variáveis hemodinâmicas sistêmicas, de perfusão tecidual e de ventilação, a FC e a temperatura corpórea tiveram redução significativa quando comparado o momento T0 com o T1 (Tabela 2). Em relação às variáveis correspondentes a microcirculação, somente o PPV aumentou de forma significativa entre os dois momentos (Tabela 3).

Tabela 2. Comportamento das variáveis hemodinâmicas sistêmicas, de perfusão tecidual e ventilação

Variável	Momento basal	Após exercício	Valor de p
FC, bpm	95,6 ± 22,0	93,8 ± 22,0	0,040
PAM, mmHg	75,0 (71,0 - 85,0)	74,0 (69,0 - 84,0)	0,859
PVC, mmHg	9,3 ± 3,6	8,7 ± 3,2	0,077
IC, L/min.m ²	2,5 (1,7 - 3,6)	2,5 (1,7 - 3,3)	0,930
Lactato, mg/dl	15,0 (12,0 - 24,0)	15,5 (11,7 - 23,5)	0,554
SvcO ₂ , %	73,4 ± 8,6	72,8 ± 9,3	0,315
ΔPCO ₂ , mmHg	5,3 ± 1,7	5,0 ± 2,1	0,450
Temperatura, °C	36,9 ± 1,1	36,7 ± 1,2	0,002
PaO ₂ , mmHg	91,0 (78,5 - 99,7)	93,3 (75,9 - 102,2)	0,973
PaCO ₂ , mmHg	40,1 (33,9 - 45,7)	39,7 (32,8 - 48,2)	0,977
Hb, g/dL	9,7 (8,7 - 11,8)	10,2 (8,6 - 11,9)	0,493
BE	-4,2 ± 5,4	-4,0 ± 5,6	0,297

Nota: FC - frequência cardíaca; PAM - pressão arterial média; PVC - pressão venosa central; IC - índice cardíaco; SvcO₂ - saturação venosa central de oxigênio; ΔPCO₂ - gradiente venoarterial de dióxido de carbono; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; Hb - hemoglobina; BE - *base excess*. Resultados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (25% - 75%). Teste T pareado ou Wilcoxon pareado.

Tabela 3. Comportamento das variáveis de microcirculação

Variável	Momento basal	Após exercício	Valor de p
MFI	2,8 (2,3 - 3,0)	2,8 (2,6 - 3,0)	0,462
TVD, mm/mm ²	25,6 ± 4,3	26,1 ± 4,2	0,354
DBS, n/mm	16,0 ± 2,2	16,3 ± 1,9	0,489
PVD, mm/mm ²	22,4 ± 3,9	23,2 ± 3,4	0,122
PPV, %	78,2 (70,9 - 81,9)	80,0 (75,2 - 85,1)	0,029
HI	0,15 (0,11 - 0,32)	0,12 (0,07 - 0,22)	0,149

Nota: MFI - *microcirculatory flow index*; TVD - *total vascular density*; DBS - *de Backer score*; PVD - *perfused vascular density*; PPV - *proportion of perfused vessels*; HI - *heterogeneity index*. Resultados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (25% - 75%). Teste T pareado ou Wilcoxon pareado.

Quando analisamos os subgrupos de acordo com a dose de noradrenalina, não observamos alterações nas variáveis microcirculatórias com exceção do PPV, que aumentou de forma significativa, mas somente no grupo com altas doses de noradrenalina (Tabela 4). Porém, ao analisarmos a variação do PPV (T1-T0) entre os dois grupos não teve diferença estatística (Tabela 5). Não encontramos outras diferenças significativas entre os grupos de baixas e altas doses.

Tabela 4. Variáveis microcirculatórias de acordo com a dose de noradrenalina

Variáveis	Noradrenalina < 0,3 mcg/kg/min (n = 13)			Noradrenalina ≥ 0,3 mcg/kg/min (n= 22)		
	Momento basal	Após o exercício	Valor de p	Momento basal	Após o exercício	Valor de p
MFI	2,8 (2,4 – 3,0)	2,8 (2,7 – 3,0)	0,632	2,7 (2,3 – 2,9)	2,7 (2,5 – 2,9)	0,490
TVD, mm/mm ²	26,3 ± 6,1	28,1 ± 5,1	0,139	25,2 ± 2,7	25,0 ± 3,1	0,668
DBS, n/mm	16,1 ± 3,2	16,7 ± 2,4	0,334	16,0 ± 1,3	16,0 ± 1,4	0,917
PVD, mm/mm ²	22,3 ± 4,9	23,9 ± 3,7	0,056	22,5 ± 3,3	22,7 ± 3,2	0,683
PPV, %	75,1 (68,0 - 82,8)	78,1 (72,6 - 82,4)	0,345	78,9 (72,8 - 81,9)	80,5 (74,7 - 86,1)	0,039
HI	0,1 (0,1 - 0,3)	0,1 (0,0 - 0,3)	0,753	0,1 (0,1 - 0,3)	0,1 (0,0 - 0,2)	0,123

Nota: MFI - *microcirculatory flow index*; TVD - *total vascular density*; DBS - *de Backer score*; PVD - *perfused vascular density*; PPV - *proportion of perfused vessels*; HI - *heterogeneity index*. Resultados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (25% - 75%). Teste T pareado ou Wilcoxon pareado. Não houve diferença significativa nos valores basais do MFI (p = 0.497), TVD (p = 0.570), DBS (p = 0.936), PVD (p = 0.895), PPV (p = 0.306), HI (p = 0.473).

Tabela 5. Deltas da microcirculação de acordo com a dose de noradrenalina

Variáveis	Noradrenalina < 0,3 mcg/kg/min (n = 13)	Noradrenalina ≥ 0,3 mcg/kg/min (n= 22)	Valor de p
Delta MFI	0,0 (-0,1 - 0,4)	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,756
Delta TVD	1,8 ± 4,2	-0,5 ± 2,7	0,106
Delta DBS	0,6 ± 2,3	-0,4 ± 1,8	0,215
Delta PVD	1,5 ± 2,7	0,4 ± 2,8	0,320
Delta PPV	2,9 (-1,2 - 5,8)	4,1 (-2,6 - 6,6)	0,657
Delta HI	-0,0 (-0,1 - 0,1)	-0,0 (-0,1 - 0,3)	0,596

MFI - *microcirculatory flow index*; TVD - *total vascular density*; DBS - *de Backer score*; PVD - *perfused vascular density*; PPV - *proportion of perfused vessels*; HI - *heterogeneity index*. Resultados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (25% - 75%). Teste T ou Mann-Whitney.

Não houve correlação significativa entre o Δ PPV e o Δ FC ($r = -0,010$, $p = 0,955$), o Δ IC ($r = 0,218$, $p = 0,215$) ou o Δ PAM ($r = 0,276$, $p = 0,109$). Os indivíduos que melhoraram o PPV tiveram oscilação mais frequentemente para melhora da PAM menor variação da PAM [1,0 (-1,0 a 4,0), $p = 0,050$] com o exercício passivo do que os sem melhora. Nos pacientes sem melhora houve oscilação mais frequentemente para piora da PAM variação negativa da PAM indicando maiores valores no momento

T0 do que no momento T1 [- 2,5 (- 7,25 a - 0,25)]. Não houve associação entre a melhora do PPV e o ΔFC [- 1,0 (- 2,25 a 1,0)] para indivíduos com melhora e [- 1,0 (- 2,0 a 0,0)] para os sem melhora, $p = 0,973$ e ΔIC [0,01 (- 0,11 a 0,12) e 0,04 (- 0,19 a 0,10), $p = 0,666$].

Durante o exercício e no período de recuperação, não foram observados efeitos adversos hemodinâmicos ou respiratórios relacionados à mobilização passiva.

5 DISCUSSÃO

Os dados sugerem que a mobilização passiva em pacientes com choque séptico, após fase inicial de ressuscitação hemodinâmica, não compromete as variáveis microcirculatórias, hemodinâmicas sistêmicas e de perfusão tecidual. Embora de forma discreta, a mobilização passiva se associou a melhora isolada do PPV e redução da frequência cardíaca. Essa melhora da PPV pode estar associada a aumento da pressão arterial sistêmica.

Apesar de ser uma técnica amplamente utilizada no âmbito da UTI ao longo dos anos, a mobilização passiva foi pouco estudada com relação aos seus efeitos sobre variáveis hemodinâmicas e de perfusão tecidual. De forma contrária aos nossos resultados, dois estudos relataram aumento do VO_2 e redução da SvO_2 após movimentos cíclicos passivos de membros inferiores. Entretanto, um deles possui um número reduzido de pacientes, comprometendo a generalização de seus resultados.⁽⁶³⁾ No outro, os pacientes não se encontravam sob sedação profunda; assim a ativação muscular por ação voluntária pode ter ocorrido e ter sido a causa das alterações encontradas. Não foi realizada eletromiografia para constatar ausência de contrações musculares voluntárias nesses pacientes.⁽⁶²⁾

Por outro lado, em consonância com nossos achados, dois estudos mostraram estabilidade de variáveis hemodinâmicas sistêmicas, após exercício passivo.^(53,60) Pires-Neto *et al.*⁽⁵⁵⁾ também não demonstraram alterações clínicas relevantes nas variáveis respiratórias e metabólicas, assim como nas variáveis hemodinâmicas e Hickmann *et al.*⁽⁶¹⁾ mostraram aumento discreto somente da FC e ausência de alterações nas demais variáveis hemodinâmicas e metabólicas.

Acreditamos que o retorno venoso durante o exercício passivo em membros

inferiores não foi suficiente para produzir alterações hemodinâmicas significativas, pois os pacientes foram mantidos em decúbito dorsal com cabeceira elevada a 30°, mobilizando menos sangue venoso para o compartimento esplâncnico em comparação ao teste de elevação passiva das pernas.⁽⁶⁸⁾ Além disso, os efeitos hemodinâmicos do teste desaparecem após um minuto e nossa medida foi feita até 10 minutos após a cessação da mobilização.

Também a ausência de alterações significativas nas variáveis hemodinâmicas sistêmicas e de perfusão tecidual pode ser explicada pelo fato dos nossos pacientes estarem sedados profundamente. Isso reduziria a possibilidade de ocorrência de estímulos adrenérgicos em função do exercício físico. O movimento passivo aplicado em nosso estudo provavelmente não ativou o reflexo pressor do exercício, desencadeado pelos ergorreceptores musculares, os quais geralmente estimulam a atividade autonômica simpática, gerando alterações cardiovasculares, como elevação da FC.⁽⁶⁹⁾ Além disso, a sedação reduz a chance dos pacientes apresentarem atividade muscular voluntária, seja auxiliando ou resistindo ao movimento realizado pelo fisioterapeuta. Dada a tendência atual em pacientes críticos em manter os níveis de sedação no mínimo necessário para o conforto, o uso desse critério de inclusão selecionou uma população grave, haja vista que as atuais indicações de sedação profunda seriam a presença de síndrome de desconforto respiratório agudo, necessidade de redução de consumo de oxigênio por instabilidade circulatória ou adequação à ventilação mecânica, principalmente em pacientes com acidose metabólica ou hipercapnia, ambos também marcadores de gravidade. Assim, nossa população, embora não represente uma parcela grande dos pacientes críticos, tem alta gravidade. É justamente nessa população em que a equipe multidisciplinar hesita na aplicação de mobilização precoce. Ao mostrarmos que o exercício passivo não

compromete a oferta tecidual de oxigênio, estamos contribuindo para o estímulo dessa prática nessa população específica.

Pudemos demonstrar uma discreta, porém significativa redução da FC após a mobilização passiva em nossos pacientes. Esse achado é consistente, dado a aferição objetiva da variável. Trata-se de um resultado interessante, haja vista não ser esperado pois usualmente a prática de exercício aumentaria a FC. Achados semelhantes foram reportados por Amidei e Sole⁽⁶⁰⁾. Esses autores mostraram queda da FC após mobilização passiva, porém sem diferença significativa. Os autores acreditam que a mobilização possa ter melhorado o conforto dos pacientes, pois houve redução significativa da dor após o exercício, sendo esse um mecanismo potencial para diminuição da FC. Apesar de nosso estudo não ter avaliado intensidade de dor, entendemos ser essa uma possível explicação. Diversos estudos já demonstraram que os níveis plasmáticos de beta endorfina aumentam significativamente durante e após o exercício realizado em diferentes intensidades e tempos de duração.⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾ Essa liberação poderia contribuir para o melhor controle da dor e, conseqüentemente, da FC.

De acordo com nossos resultados, os índices microcirculatórios também não ficaram comprometidos após mobilização passiva. Esses dados estão em consonância com nossos resultados referentes à hemodinâmica sistêmica, sugerindo que o exercício passivo não parece causar malefícios nos pacientes com choque séptico. Não encontramos estudos prévios avaliando o impacto na microcirculação, o que torna nossos resultados importantes por sua originalidade. Pudemos demonstrar que a mobilização passiva aumentou discretamente o PPV, uma importante variável para avaliação da microcirculação, haja vista já ter sido previamente demonstrado associação de valores baixos dessa variável com maior mortalidade.⁽⁷⁸⁾ Valores de

PPV acima de 90% são considerados normais ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ enquanto índices entre 80 e 90% podem ser considerados como alteração moderada⁽⁷⁸⁾. Os valores por nós encontrados situam-se na faixa de alteração moderada, fato já esperado por se tratar de pacientes com sepse. Assim, embora numericamente a variação tenha sido pequena, ela pode ser clinicamente relevante.

Pudemos observar uma associação entre a melhora do PPV e o aumento da PAM após a mobilização passiva. Esse achado é interessante pois sugere que nos pacientes em que há discreta melhora da PAM possa também haver melhora do fluxo sanguíneo e, portanto, melhora da microcirculação sublingual. Dessa forma, parece não haver dissociação entre macro e microcirculação. Esse achado corrobora com estudo de Nunes et al,⁽⁸²⁾ que mostrou correlação positiva entre a variação da PAM com a variação do PVD ao se aumentar os níveis de PEEP em pacientes com choque circulatório e síndrome do desconforto respiratório agudo. Jhanji e col.⁽⁸³⁾ não mostraram alteração na perfusão microvascular ao aumentar a PAM de modo crescente em pacientes com choque séptico. No entanto, a PPV tendeu a aumentar quando a PAM variou de 60 para 70 mmHg.

Encontramos também redução significativa da temperatura corpórea. Entretanto, além dessa alteração não ter sido clinicamente relevante, esse achado pode ser explicado por razões não diretamente ligadas ao exercício passivo. Os pacientes ficavam descobertos para a aplicação do protocolo e, assim, estavam sujeitos à variação de temperatura do ambiente, onde há ar condicionado. Além disso, a aferição foi feita por meio de termômetro em região axilar, ao invés de se usar temperatura central cuja mensuração teria sido mais precisa.

Nossos dados, embora não demonstrem benefícios claros, contribuem para melhor compreensão dos efeitos da mobilização passiva sobre as variáveis macro e

microcirculatórias em pacientes graves, principalmente considerando a escassez de estudos sobre o tema. Isso é particularmente relevante considerando-se que o movimento passivo já foi associado a resultados positivos com relação a outros desfechos, como manutenção da mobilidade articular e do comprimento muscular⁽⁵⁶⁾; atenuação da atrofia de fibras musculares⁽⁵⁷⁾; alterações corticais envolvidas na preparação e execução motora⁽⁵⁸⁾; elevação da capacidade de fibras musculares gerarem força⁽⁵⁹⁾ e redução da dor e dos níveis de citocina inflamatória IL-6.⁽⁶⁰⁾ Dessa forma, a mobilização passiva deve ser considerada uma intervenção potencialmente benéfica e pode ser realizada de forma mais segura, ao se levar em conta a ausência de efeitos deletérios na circulação sistêmica e na microcirculação.

Esse estudo tem diversos pontos fortes. Até onde temos conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar a repercussão do exercício passivo na microcirculação sublingual por meio da videomicroscopia. A análise da microcirculação é importante, pois estudos em pacientes sépticos sugerem que a mesma possa persistir alterada a despeito da normalização das variáveis clássicas de perfusão tecidual.⁽⁸⁴⁾ Outro aspecto relevante foi a reprodução do movimento manualmente por um único fisioterapeuta, demonstrando que o protocolo pode ser executado em locais com recursos limitados. Isso nos diferencia de estudos prévios que utilizaram dispositivos mecânicos para realizar o exercício. Embora esses dispositivos possam padronizar de forma mais acurada a duração e a frequência dos exercícios, o metrônomo por nós utilizado, também possibilita essa padronização. Outra diferença relevante foi nosso protocolo incluir a movimentação dos quatro membros, e não somente os membros inferiores, prática mais habitual em UTI. Ademais, ao contrário de outros estudos que continham apenas uma parcela da amostra em uso de drogas vasoativas e sedação, nós incluímos apenas pacientes em choque séptico e sedados profundamente. Esses

pacientes são usualmente considerados excessivamente graves para serem submetidos à mobilização passiva, o que valoriza nossos achados. Outro ponto forte de nosso estudo foi a inclusão consecutiva dos pacientes e a avaliação cega dos vídeos da microcirculação.

O estudo possui algumas limitações. Primeiramente, o número reduzido de pacientes incluídos, a ausência de grupo controle e o desenvolvimento do estudo em um único centro não permitem a generalização dos resultados. Segundo, a análise das variáveis de perfusão tecidual foi realizada somente em dois períodos, antes e após o exercício passivo, não sendo possível avaliar eventuais alterações durante a mobilização ou aquelas tardias após o término do protocolo. Terceiro, não tínhamos acesso a outras tecnologias para avaliar a microcirculação. No entanto, é importante notar que as técnicas videomicroscópicas têm a vantagem de mostrar a heterogeneidade da microcirculação.⁽⁸⁵⁾ Em quarto lugar, todos os pacientes estavam recebendo noradrenalina. Essa droga pode bloquear alguns efeitos microcirculatórios que, de outra forma teriam sido evidentes com a intervenção. Também não avaliamos variáveis como VO_2 e nível de dor em nossos pacientes. Por fim, foram usados três métodos distintos para obter o IC, sendo a termodiluição pulmonar por meio do cateter de artéria pulmonar o mais utilizado. A técnica de termodiluição transpulmonar intermitente manual também foi utilizada numa parcela dos pacientes. Essa técnica permite a medida do débito cardíaco de forma precisa e contínua sendo semelhante ao cateter de artéria pulmonar. Já a ecocardiografia transtorácica, utilizada em 13 pacientes, apesar de ser não invasiva, é um método operador dependente, com variabilidade inter-observador. Além disso, pode não permitir correta visualização do coração na dependência da janela anatômica.⁽⁸⁶⁾ Embora a comparação entre os grupos possa ser comprometida por essa variação na aferição, o fato de estarmos

comparando o mesmo indivíduo usando a mesma técnica antes e depois atenua potenciais falhas devido ao uso de diferentes técnicas.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com choque séptico, após a fase inicial de ressuscitação hemodinâmica, o exercício passivo parece estar associado a aumento da proporção de vasos perfundidos na microcirculação sublingual.

Esse estudo também nos permite concluir que a mobilização passiva parece não comprometer a circulação sistêmica e a perfusão tecidual nesses pacientes. Além disso, nossos dados sugerem que a melhora da proporção de vasos perfundidos associou-se com menor redução da pressão arterial após o exercício.

7 REFERÊNCIAS

1. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991 May;163(5):937-45.
2. Osler W. Septicemia and pyaemia. In: Adams LB Jr, editor. *The principles and practice of medicine.* New York: D. Appleton and Co.;1892.p.160–5.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-6.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10.
6. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995 Jan;273(2):117-23.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
8. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006 Jun;6(2):207-12.
9. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, Nazzal M. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care.* 2016 Feb;31(1):58-62.
10. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care.* 2013 Apr;17(2):R81[9 p.]
11. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan;5(1):4-11.
12. Wang T, Derhovanesian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med.* 2014 Mar-Apr;29(2):87–95.

13. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010 May;38(5):1276–83.
14. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 Feb;193(3):259–72.
15. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):589-96.
16. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308-16.
17. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis occurrence in acutely ill patients investigators. sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53.
18. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.
19. Sales Júnior JA, David CM, Hatum R, Souza PC, Japiassú A, Pinheiro CT et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. *RBTI*. 2006 Mar;18(1):9-17.
20. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009 Jun;37(3):222-32.
21. Taniguchi LU, Bierrenbach AL, Toscano CM, Schettino GP, Azevedo LC. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. *Crit Care*. 2014 Nov;18(6):608.
22. ILAS: Instituto Latino Americano da Sepsis [Internet]. São Paulo (SP): ILAS; c2016. SPREAD – Sepsis prevalence assessment database; [cited 2016]; [about 1 screen]. Available from: <http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=spread>
23. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27(1 Suppl):S80-S92.
24. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S455-65.

25. Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004 Nov;30(11):1990-6.
26. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014 Jan;5(1):73-9.
27. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.
28. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004 Aug;30(8):1572-8.
29. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arteriovenous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jun;72(6):597-604.
30. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):818-22.
31. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Aug;36(8):1286-98.
32. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol.* 1999 Aug;277(2 Pt 2):H508-14.
33. Huet O, Dupic L, Harries A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan;16:1986-95.
34. Harlan JM, Winn RK. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5 Suppl):S214-9.
35. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S28-S35.
36. Regoeczi E, Brain MC. Organ distribution of fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 1969 Jul;17(1):73-81.
37. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1052-61.
38. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro Ni, Arnold RC, Parrillo JE et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med.* 2008 May;15(5):399-413.

39. Fortin CF, McDonald PP, Fülöp T, Lesur O. Sepsis, leukocytes, and nitric oxide (NO): an intricate affair. *Shock*. 2010 Apr;33(4):344-52.
40. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med*. 2009 Nov;37(11):2875-81.
41. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007 Nov;15(23):15101-14.
42. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):98–104.
43. Eikermann M, Koch G, Gerwig M, Ochterbeck C, Beiderlinden M, Koeppen S, et al. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med*. 2006 Feb;32(2):251-9.
44. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*. 2009 Oct, 37(10 Suppl):S354-67.
45. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl): S299-308.
46. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Aug;19(1):274[9 p.]
47. Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Papadopoulos G. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J Anesth*. 2015 Feb;29(1):112-21.
48. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007 May;131(5):1541-9.
49. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931-41.
50. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):139-45.

51. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2238-43.
52. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May;373(9678):1874-82.
53. 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 Sep;37(9):2499-505.
54. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):865-74.
55. Pires-Neto RC, Kawaguchi YM, Hirota AS, Fu C, Tanaka C, Caruso P et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects - a case series. *PLoS One*. 2013 Sep;8(9):e74182:1-7.
56. Salter RB. The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. The first 18 years of basic research and its clinical application. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 May;(242):12–25.
57. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition*. 1995 Sep-Oct;11(5):428-32.
58. Carel C, Loubinoux I, Boulanouar K, Manelfe C, Rascol O, Celsis P. Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Mar;20(3):478-84.
59. Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero HG, Cacciani N, Engquist H et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading. *Crit Care*. 2012 Oct;16(5):R209:2-16.
60. Amidei C, Sole ML. Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2013 Jul;22(4):337-48.
61. Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, Herrera EI, Mongodin A, Laterre PF. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):548-55.
62. Norrenberg M, Backer D, Freidman G, Moraine JJ, Vincent JL. Cardiovascular response to passive leg movement in critically ill patients. *Clin Intensive Care*. 1999;10(1):1-6

63. Savi A, Maia CP, Dias AS, Teixeira C. Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da movimentação passiva dos membros inferiores em pacientes sob ventilação mecânica. *Rev bras ter intensiva*. 2010 Dec;22(4):315-20.
64. Ramsay MA, Savage TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974 Jun;2(5920):656-659.
65. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007 Sep;11(5):R101[9 p.].
66. Cholley BP. In: De Backer D, Cholley BP, Slama M, Vieillard-Baron A, Vignon P. *Hemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill*. Berlin: Springer; 2011. Chapter 5, Measurement of Stroke Volume and Cardiac Output Using Echocardiography and Doppler; p. 51-60.
67. Dias FS, Rezende E, Mendes CL, Réa-Neto A, David CM, Schettino G. Consenso Brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico. Parte II: monitorização básica e cateter de artéria pulmonar. *Rev bras ter intensiva*. 2006 Jan-Mar;18(1):63-77.
68. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!. *Critical Care* 19(1):18, 2015.
69. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res*. 2002 Dec;12(6):429-39.
70. Heitkamp HC, Huber W, Scheib K. Beta-endorphin and adrenocorticotrophin after incremental after exercise and marathon running-female responses. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;72(5-6):417-24.
71. Taylor DV, Boyajian JG, James N, Woods D, Chicz-Demet A, Wilson AF. Acidosis stimulates beta-endorphin release during exercise. *J Appl Physiol*(1985). 1994 Oct;77(4):1913-8.
72. Goldfarb AH, Hatfield BD, Sforzo GA, Flynn MG. Serum beta-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Med Sci Sports Exerc*. 1987 Apr;19(2):78-82.
73. Schwarz L, Kindermann W. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;61(3-4):165-71.
74. Goldfarb AH, Hatfield BD, Armstrong D, Potts J. Plasma beta-endorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1990 Apr;22(2):241-4.
75. Goldfarb AH, Hatfield BD, Potts J, Armstrong D. Beta-endorphin time course

- response to intensity of exercise: effect of training status. *Int J Sports Med.* 1991 Jun;12(3):264-8.
76. Estorch M, Fuente T, Serra-Grima R, Flotats A, Berna L, Sanz D et al. [The effect of a race 4 hours in duration on the production of beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone]. *Med Clin (Barc).* 1998 Dec;111(20):770-3.
77. Fournier PE, Stalder J, Mermillod B, Chantraine A. Effects of a 110 kilometers ultra-marathon race on plasma hormone levels. *Int J Sports Med.* 1997 May;18(4):252-6.
78. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):791-9.
79. Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D, Sykora R, Krouzeecky A, Radej J et al. Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on microcirculation. *Intensive Care Med.* 2012 Aug;38(8):1336-44.
80. Pranskunas A, Pranskuniene Z, Milieskaite E, Daniuseviciute L, Kudreviciene A, Vitkauskiene A et al. Effects of whole body heat stress on sublingual microcirculation in healthy humans. *Eur J Appl Physiol.* 2015 Jan;115(1):157-65.
81. George RB, Munro A, Abdo I, McKeen DM, Lehmann C. An observational assessment of the sublingual microcirculation of pregnant and non-pregnant women. *Int J Obstet Anesth.* 2014 Feb;23(1):23-8.
82. Nunes NF, Bafi AT, Pacheco ES, de Azevedo LC, Machado FR, Freitas FG. Effects of the positive end-expiratory pressure increase on sublingual microcirculation in patients with acute respiratory distress syndrome. [Internet]. *Rev Bras Anesthesiol. Rio de Janeiro: Elsevier;* 2016. 6 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2015.10.002>
83. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2009 Jun;37(6):1961-6.
84. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2210-7.
85. De Backer D, Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 28(4):441-51, 2014.
86. Schettino G, Rezende E, Mendes CL, Réa-Neto A, David CM, Lobo SM et al. Consenso Brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico. Parte III:

métodos alternativos de monitorização do débito cardíaco e da volemia. Rev Bras Ter Intensiva. 2006 Jan-Mar;18(1):78-85.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 7 de outubro de 2011

CEP Nº: 1056/11

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): GEORGIA APARECIDA SANTOS DE ARAUJO

Disciplina/Departamento: Anestesiologia

Pesquisadores associados: Geórgia Aparecida Santos de Araujo, Heloisa Baccaro Rossetti, Paulo Vinicius Talma (orientador), Vanessa Marques Ferreira Mendes

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO TECIDUAL APÓS UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIOS PASSIVOS EM PACIENTES SÉPTICOS : 2ª Via do parecer emitida em 14/04/2014

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Intervenção terapêutica não medicamentosa

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, envolvendo coleta de sangue

OBJETIVO DO ESTUDO: Este trabalho tem por objetivo avaliar a perfusão tecidual de pacientes sépticos após um protocolo de exercícios passivos. Analisar as variações de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, SpO2, SvO2 e lactato após a movimentação passiva de MMII e MMSS.

RESUMO: O estudo será conduzido na unidade de terapia intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva do Hospital São Paulo. Serão incluídos pacientes em choque séptico, em uso de ventilação mecânica por período superior a 48 horas, em ramsay >5 ou escala de coma de glasgow 3T. O protocolo de exercícios passivos incluirá a movimentação passiva de membros inferiores (MMII), membros superiores (MMSS) e cingulo escapular e pélvico com a avaliação de marcadores de perfusão tecidual ao início e final da aplicação das manobras. Aos 5 minutos antes do início do protocolo de movimentação, será coletado gasometria arterial e venosa dos pacientes. Todos serão monitorados quanto à frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio, 5 minutos antes de iniciar o protocolo e ao minuto inicial e durante a movimentação aos 3 minutos, ao minuto final e 5 minutos após o término. Será aplicado o protocolo de movimentação passiva de MMII e MMSS em grupo de 20 pacientes.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: A atuação da fisioterapia na terapia intensiva no paciente está relacionada à fisioterapia respiratória e motora. A mobilização do paciente grave tem evitado as grandes complicações causadas pelo imobilismo, porém pouco se sabe as alterações que os exercícios passivos possam causar nos pacientes sépticos em relação ao lactato e a alterações hemodinâmicas.

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo

TCLE: Adequadamente apresentado

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo

CRONOGRAMA DO ESTUDO: 6 meses

PRIMEIROS RELATÓRIOS PARCIAIS PREVISTOS PARA : 1/10/2012 e 26/9/2013

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo



São Paulo, 16 de maio de 2014

CEP Nº 1056/11

CONEP Nº:

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): GEORGIA APARECIDA SANTOS DE ARAUJO

Disciplina/Departamento: Anestesiologia

Título do estudo: AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO TECIDUAL APÓS UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIOS PASSIVOS EM PACIENTES SÉPTICOS

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Emenda 1 (versão de 16/Mai/2014) Solicitação de mudança na metodologia, e no pesquisador principal de, "GEORGIA APARECIDA SANTOS DE ARAUJO", para "TUANNY TEIXEIRA PINHEIRO". (Inclusão de pesquisadores associados, Heloisa Baccaro Rossetti, Vanessa Marques Ferreira Mendes e Paulo Vinicius Talma. do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Apêndice 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido



Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Anestesiologia

Dor e Medicina Intensiva

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto: **Avaliação da perfusão tecidual após um protocolo de exercícios passivos em pacientes sépticos.**

Pesquisador Responsável: Tuanny Teixeira Pinheiro

Instituição: Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP

Telefone para contato: (11) 55764084

Nome do voluntário: _____.

Idade: _____ anos. RG: _____.

Responsável legal: _____.

R.G. Responsável legal: _____.

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **Avaliação da perfusão tecidual após um protocolo de exercícios passivos em pacientes sépticos**, de responsabilidade da pesquisadora fisioterapeuta Tuanny Teixeira Pinheiro.

Em ambiente de UTI os pacientes são mantidos por um período prolongado ao leito sem que haja uma atividade muscular. Este repouso prolongado leva a encurtamentos musculares, fraqueza muscular, aumento do tempo em ventilação mecânica e maior tempo de internação. Por isso na UTI há um conjunto de abordagens que visam a prevenção dos malefícios associados à restrição ao leito, que é chamada de mobilização precoce, e conta com a ação da equipe de fisioterapia para executá-la. A mobilização precoce consta de rotina de atendimento na UTI e consiste em realizar exercícios nos membros do paciente.

Este estudo tem como objetivo avaliar se a realização do exercício passivo (o fisioterapeuta realizará o exercício sem que haja esforço muscular espontâneo do paciente) em pacientes com choque séptico altera o status da sua perfusão tecidual, ou seja, se ocorre alteração da circulação quando realizada fisioterapia motora. O paciente será submetido a exercícios passivos durante sessão de fisioterapia, sendo que antes e após será coletada uma amostra de sangue arterial e venosa para a avaliação da circulação. Além disso, em alguns pacientes poderá ser necessária a realização de um exame de ecocardiograma. Em todos os doentes será feita uma avaliação da circulação sanguínea na região abaixo da língua, usando um pequeno aparelho de filmagem microscópica.

Os riscos e desconfortos são mínimos, pois a realização de exercício consta do protocolo de atendimento da UTI. O ecocardiograma e obtenção de imagens da microcirculação são isentos de riscos. A quantidade de sangue coletado (cerca de 5mL) também não traz prejuízo e desconforto, pois será feita através de cateteres já implantados. Além disso, durante a aplicação deste protocolo o paciente estará inconsciente e anestesiado, portanto, não sentirá nada. O paciente será acompanhado a todo o momento



e se apresentar qualquer resposta inesperada (aumento da frequência respiratória, aumento da pressão arterial, queda da pressão arterial), o exercício será interrompido, e a equipe médica avisada para tomar as condutas necessárias, conforme já é feito rotineiramente.

O estudo não oferece benefícios de ordem financeira ou de qualquer outro tipo. A participação é voluntária, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isto implique no seu tratamento.

Caso você não autorize que o paciente realize este protocolo o atendimento fisioterapêutico será realizado conforme a rotina na UTI, não havendo qualquer alteração no cuidado ao paciente, assim como se você autorizar e quiser desistir o paciente será retirado do protocolo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está permitindo a verificação, pela equipe de pesquisa, aos dados pessoais contidos no prontuário, assim como autorizando a publicação dos resultados do estudo em revistas, artigos, debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, embora sua identidade seja mantida em sigilo. Seu médico será informado de sua participação neste estudo. Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

Se você tiver qualquer dúvida poderá entrar em contato com a pesquisadora do projeto a Fisioterapeuta Tuanny Teixeira Pinheiro no Hospital São Paulo ou pelo telefone: (11) 55764084. Se você tiver alguma dúvida sobre ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – rua Botucatu, 572 – 1 andar cj 14, (11) 5571-1062, FAX (11) 5539-7162 – email: cepunifesp@unifesp.br

Eu, _____
RG: _____ responsável legal por :

RG: _____ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador

Apêndice 2 – Ficha de coleta



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Anestesiologia
Dor e Medicina Intensiva

Nº. □□□□

Avaliação da Perfusão Tecidual Após um Protocolo de Exercícios Passivos em Pacientes Sépticos

Nome: _____ RH: _____

Data internação na UTI: ___/___/___ Gênero: M F Idade: _____ Peso: _____ PBW: _____ Altura: _____

Diagnóstico de internação na UTI:

DATA: : ___/___/___

Tipo de internação na UTI:

Clínico Cirúrgico

Cateter em posição central

Tempo de DVA: _____ h

Foco da infecção: _____

SOFA (dia da coleta): _____

SAPS (dia da admissão): _____

Mortalidade em 28 dias: _____

<input type="checkbox"/> Corticóides	<input type="checkbox"/> Neoplasia
<input type="checkbox"/> BNM	<input type="checkbox"/> Quimioterapia
<input type="checkbox"/> DPOC	<input type="checkbox"/> ___ Tab. (___ a. maço)
<input type="checkbox"/> HAS	<input type="checkbox"/> Alcoolismo
<input type="checkbox"/> ICO	<input type="checkbox"/> DM
<input type="checkbox"/> AVC prévio	<input type="checkbox"/> IRC
<input type="checkbox"/> Ins Hepática	<input type="checkbox"/> ICC
<input type="checkbox"/> AIDS	<input type="checkbox"/> DLP
<input type="checkbox"/> Outros	

Interrupção:

Arritmias

Instabilidade hemodinâmica

Instabilidade respiratória

Outras: _____

PARÂMETROS	Momento 0		Momento 1	
	Início		Final	
FC / T°				
PAM / PVC				
PIC / SpO ₂				
Sedação (mL/h)				
DVAs (mL/h)				
Modo VM				
VC / PC				
PEEP / FIO ₂				
Ppl / Cest / delta P				
VS / VTI				
DC / IC				
MFI / PVD				
PPV / HI				
TVD / DBS				
GASOMETRIA	Arterial	Venosa	Arterial	Venosa
Horário				
pH				
pCO ₂				
pO ₂				
HCO ₃				
BE				
Saturação				
Hb / Ht				
Lactato				

Apêndice 3 – Artigo enviado para Shock Journal

Short-term effects of passive mobilization in the sublingual microcirculation and in the systemic circulation in patients with septic shock

Tuanny Teixeira Pinheiro

Flávio Geraldo Rezende de Freitas

Antônio Tonete Bafi

Karla Tuanny Fiorese Coimbra

Vanessa Marques Ferreira

Heloísa Baccaro Rossetti

Paulo Vinicius Talma

Flávia Ribeiro Machado

¹Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:

Flávio Geraldo Rezende de Freitas (flaviogrf@yahoo.com.br). Anesthesiology, Pain and Intensive Care Department, Federal University of Sao Paulo. 715, Napoleão de Barros Street, Sao Paulo, SP, CEP: 04024002, Phone (11) 5576-4084.

The project was financed by Fundação de Pesquisa do Estado de Sao Paulo FAPESP (Grant no. 2012 19 051-1)

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Running title: Passive mobilization and microcirculation in septic shock.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of passive mobilization on sublingual microcirculation, systemic hemodynamics, and tissue perfusion in patients with septic shock. **Method:** We included patients who were older than 18 years, who presented with septic shock, and who were under sedation and mechanical ventilation. Passive exercise was applied for 20 minutes with 30 repetitions per minute. Hemodynamic, perfusion and microcirculatory variables were compared before (T0) and up to 10 minutes after (T1) passive exercise. p-values of 0.05 were considered significant. **Results:** We included 35 patients (median age: 68 [49.0 - 78.0] years; mean SAPS 3 score: 66.7 ± 12.1 ; median SOFA score: 9 [7.0 - 12.0]). After passive mobilization, there was a slight but significant increase in proportion of perfused vessels (PPV) (T0: 78.2 (70.9 - 81.9) %; T1: 80.0 (75.2 - 85.1) %; $p < 0.029$), without any change in other microcirculatory variables. There was a clinically non-relevant reduction in heart rate (HR) (T0: 95.6 ± 22.0 bpm; T1: 93.8 ± 22.0 bpm; $p < 0.040$) and body temperature (T0: 36.9 ± 1.1 °C; T1: 36.7 ± 1.2 °C; $p < 0.002$) with no change in other hemodynamic or perfusion variables. There was no significant correlation between PPV variation and HR ($r = -0.010$, $p = 0.955$), cardiac index ($r = 0.218$, $p = 0.215$) or mean arterial pressure ($r = 0.276$, $p = 0.109$) variation. **Conclusion:** In patients with septic shock after the initial phase of hemodynamic resuscitation, passive exercise is not associated with changes in sublingual microcirculation or systemic hemodynamics and tissue perfusion, except for a slight increase in the proportion of perfused vessels.

Key words: sepsis; shock, septic; physical therapy specialty; exercise therapy; microcirculation; intensive care.

Introduction

Patients with sepsis who require intensive care usually receive interventions that promote immobilization, mainly the administration of sedative and analgesic drugs to facilitate invasive mechanical ventilation (MV) and reduce pain, agitation, and anxiety (1,2). Sepsis-induced metabolic and inflammatory changes can also lead to polyneuromyopathy characterized by a reduction in muscle force-generating capacity and atrophy and by alteration of bioenergetics (3) and sensitivity (4). The combination of critical illness and bed rest may result in intensive care unit (ICU)-acquired weakness (5), which is associated with prolonged duration of MV, longer ICU length of stay, poor health-related quality of life and reduced functional and cognitive capacity among survivors (4,6-8).

Early mobilization in mechanically ventilated patients who are critically ill reduces the effects of ICU-acquired weakness (9-11). This approach is feasible, appears to be safe (12) and improves functional outcomes (10). However, active mobilization is not possible in patients under deep sedation and unable to follow commands. In this scenario, passive therapy is an interesting alternative (13). Passive mobilization can preserve joint mobility and muscle length (14), attenuate muscle atrophy (15) and reduce levels of inflammatory cytokines (16). In sedated patients with septic shock, passive mobilization may have risks. In addition to accidental displacement of catheters, endotracheal tubes, enteral feeding tubes, and other supportive equipment (17), some studies have suggested that passive movements can result in a significant increase in oxygen consumption and a decrease in oxygen venous saturation (18,19). Consequently, tissue hypoperfusion may ensue in patients with compromised cardiovascular status (18,19). Nonetheless, the impact of passive

movements is debatable. Several other studies did not report significant effects on systemic hemodynamic variables (11,13,16,20-24).

However, no previous studies have explored the effects of mobilization on microcirculation. We hypothesized that in patients in shock passive movements would be a safe maneuver, which means this would not cause significant changes in the systemic circulation and, as a consequence, there would be no relevant changes at the microcirculatory level. Thus, the objective of this study was to investigate the short-term effects of passive mobilization on sublingual microcirculation, systemic hemodynamic changes and tissue perfusion variables in patients with septic shock and deep sedation.

Methods

This study was carried out in two medical-surgical ICUs within the same university hospital. The local ethics committee approved the study (number: 1056/11), and the patients' next of kin signed informed consent forms allowing their participation.

Patients

We included patients if they met all the following criteria: 18 years of age or older, septic shock (25) with noradrenaline requirement between 0.1 to 1.0 mcg/kg/min, sedation with a Ramsay scale of 6 (26), mechanical ventilation, an arterial line for blood pressure monitoring, and an indwelling subclavian or jugular central venous catheter. All patients were included after the resuscitation phase of shock.

The exclusion criteria were intracranial hypertension, status epilepticus, or

cardiac arrhythmia at the time of the study; acute myocardial infarction (Killip classification 4); thrombocytopenia ($< 30,000$ cells/ μL); hemoglobin < 7.0 g/dL; leukocytosis ($> 50,000$ cells/ μL), peripheral arterial disease, worsening oxygenation status in the last 6 hours (oxygen partial pressure to oxygen inspired fraction ratio decrease of > 50), circulatory shock of multiple causes, or pregnant and moribund patients. We also excluded patients with medical conditions that prevented the use of a mobilization protocol, such as bone tumors, unconsolidated or unstable bone fracture, amputation, postoperative period for placement or removal of upper and lower limbs bone prosthesis, deep vein thrombosis or phlebitis, musculoskeletal deformity, and compartment syndrome in the upper or lower limbs. In addition, we excluded patients with mucosal injury or recent maxillofacial surgery that interfered with imaging acquisition.

Study protocol

Patients were kept in a semi-recumbent position (30°). Passive movements of the upper limbs (flexion-extension of the wrist, elbow, and shoulder) and lower limbs (flexion-extension of the ankle, knee, and hip) were performed in a counter-clockwise direction starting from the upper right. The frequency of 30 movements per minute was assured by a digital metronome MA-1 BLBK® (KORG, Tokyo, Japan) with 5 minutes for each limb, totaling 20 minutes of exercise.

We observed all patients for 20 minutes before passive movement to assure that there were no significant variations in sedative and vasoactive medication infusions as well as hemodynamic and respiratory parameters. Before the intervention, the vasopressor dose was titrated by the attending physician targeting a mean arterial

pressure of at least 65 mmHg. The protocol was interrupted if any of the following situations occurred: detection of active movement, hypoxemia (pulse oximetry < 88%), hemodynamic instability (heart rate (HR) < 45 bpm, mean arterial pressure (MAP) < 60 mmHg or > 120 mmHg) and changes in the doses of vasoactive or sedation drugs.

Variables

We recorded systemic hemodynamics, tissue perfusion, and sublingual microcirculatory variables before (T0) and after (T1) passive movements. We assessed the sublingual microcirculation using sidestream dark field (SDF) imaging (Microscan®; MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands). To ensure image quality, the recommended techniques for video acquisition were followed (27). We collected three high-quality video clips of at least 10 seconds in different sublingual regions. Digital sequences were stored and blindly analyzed off-line by two investigators (TTP and ATB) using AVA 3.0® software (MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands). The images were presented in a random order to prevent image pairing. Microcirculatory parameters included the microcirculatory flow index (MFI), the total vascular density (TVD), the De Backer score (DBS), the perfused vascular density (PVD), the proportion of perfused vessels (PPV) and the heterogeneity index (HI) (27). We evaluated the images related to vessels with diameters less than 20 µm.

The cardiac index (CI) was measured by transpulmonary thermodilution (VolumeView/EV1000™ system, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), pulmonary thermodilution using the traditional bolus method (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA), or echocardiography (SonoAce R7 device, Samsung Medison, Seoul, Korea) in patients without invasive monitoring.

Statistical analysis

To calculate the sample size, we hypothesized a mean decrease of 0.25 and a standard deviation of the difference of 0.5 in the MFI after passive mobilization using 0.05 as the significance level of 0.05 with a power of 80%. The required sample size was 34 patients.

The data are expressed as a number (percent), the mean \pm standard deviation, or the median (interquartile range), as appropriate. Continuous data were tested for normality by Shapiro-Wilk's test. The systemic hemodynamic, tissue perfusion and microcirculatory variables were compared at T0 and T1 using a paired Wilcoxon test or paired t-test, as appropriate. We did a post-hoc analysis classifying our patients according to the baseline noradrenaline dose. We classified as low-dose group those using less than 0,3 mcg/kg/min and as high-dose group those using \geq 0,3 mcg/kg/min. We compared the microcirculatory variables at moments T0 and T1 within the groups, using paired t-test or paired Wilcoxon test, as appropriate. We also measured the variation between T0 and T1 and compare the results of all microcirculatory variables between the groups using Mann-Whitney test or t-test, as appropriate. The correlation between induced changes in systemic hemodynamics and microcirculatory variables was assessed using a Spearman correlation test.

We used SPSS version 22.0 for Windows (Armonk, NY: IBM Corp) for statistical analysis. The results with p-values $<$ 0.05 were considered significant. For the sample size calculation, we used MedCalc software 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Belgium).

Results

We collected data from October 2013 to May 2015. Over the study period, 2877 patients were admitted to the ICU, of whom 302 (10.5%) had septic shock and were mechanically ventilated. After the exclusion criteria were applied, 36 patients were included. However, one patient presented active movement during the protocol, and was subsequently excluded (Figure 1).

The patients included in our study were elderly (68 y; 49-78 y) and severely ill, as assessed by their SOFA (9; 7.0 – 12.0) and SAPS 3 (66.7 ± 12.1) scores. The lung was the main source of sepsis, and the mortality rate was high (60%). The patients were submitted to passive movements at approximately 39 hours; 24.0 - 72.0 hours after vasopressor infusion. The baseline characteristics are listed in Table 1.

We obtained the cardiac index by pulmonary thermodilution (n = 14), transpulmonary thermodilution (n = 8), and transthoracic echocardiography (n = 12). In one patient, we were not able to record the velocity–time integral of flow through the left ventricular outflow tract. Systemic hemodynamic variables before and after passive movements are provided in Table 2. There was no significant change after exercise except for clinically non-relevant decreases in HR (T0: 95.6 ± 22.0 bpm; T1: 93.8 ± 22.0 bpm, $p < 0.040$) and body temperature (T0: 36.9 ± 1.1 °C; T1: 36.7 ± 1.2 °C, $p < 0.002$). There was no change in the lactate levels or in the central venous oxygen saturation levels.

After passive mobilization, there was a slight but significant increase in PPV (T0: 78.2 (70.9 - 81.9) %; T1: 80.0 (75.2 - 85.1) %, $p < 0.029$), without any change in other microcirculatory variables. The microcirculatory variables are provided in Table 3. The increase in PPV was significant only in the high-dose noradrenaline group (eTable 1,

Supplemental Digital Content 1), although there was no significant difference in the PPV variation (T1 -T0) between the two groups (eTable 2, Supplemental Digital Content 2). We could not find any other significant differences between the low-dose and high-dose groups. There was no correlation between PPV variation and the variation in systemic hemodynamics (Δ HR:r = - 0.010, p = 0.955, Δ CI:r = 0.218, p = 0.215, and Δ MAP:r = 0.276, p = 0.109). We did not observe adverse events during passive movements or in the recovery period.

Discussion

Our data suggest that passive mobilization of patients with septic shock after an initial phase of hemodynamic resuscitation does not compromise the microcirculation, systemic hemodynamics or tissue perfusion. Passive mobilization was associated with an isolated and discrete improvement in the PPV. We also observed significant, although clinically non-relevant, reductions in HR and temperature.

Although passive mobilization has been widely used in the ICU over the years (28,29), few studies have evaluated the effects of passive mobilization on hemodynamic and tissue perfusion variables. In contrast to our results, two studies reported an increase in VO_2 and a reduction in SvO_2 after passive cyclic movements of the lower limbs. However, one of the studies analyzed a small number of patients, which compromises the reproducibility of their results (19). In the other, the patients were not under deep sedation; therefore, voluntary muscular activation may have occurred that could have caused the alterations. Electromyography was not performed to verify the absence of voluntary muscular contractions in these patients (18). In contrast, in agreement with our findings, other studies showed stability or no-relevance

clinical or systemic hemodynamic variables after passive exercise (11,13,16,20-24).

We believe that venous return during lower extremity passive exercises was not sufficient to produce significant hemodynamic changes, because the patients were kept in a semi-recumbent position (30°), mobilizing less venous blood from the large splanchnic compartment. Moreover, the passive leg raising hemodynamic effects vanish after 1 minute (30) and our measurement were done up to 10 minutes after cessation of the exercises. The absence of significant changes in systemic hemodynamics and tissue perfusion can be explained by the deep sedation of our patients. Deep sedation would reduce the occurrence of adrenergic stimuli as a function of physical exercise. The passive movement applied in our study probably did not activate the exercise pressor reflex, activated by muscular ergoreceptors, which generally stimulate sympathetic autonomic activity, generating cardiovascular alterations (31). In addition, sedation reduces the chance of voluntary muscle activity either assisting or resisting the movement performed by the physical therapist. Given the current trend to maintain sedation levels of in critically ill patients at the minimum necessary for comfort, the use of this inclusion criterion selected a population of high severity. The majority of the patients that were excluded because they were not within the vasopressor dose target (noradrenaline dose between 0.1 to 1.0 mcg/kg/min). We select this population because it is in those patients that the passive mobilization is questionable. The safety of passive movements in patients under minimal dose of vasopressor has been already shown and those under higher doses are usually not submitted to this intervention. It is precisely in this population that the multidisciplinary team hesitates in the application of early mobilization. Thus, because the current study shows that the passive exercise does not compromise the tissue oxygen supply, we might stimulate its practice in this specific population. Although our study did not aim

to analyze the impact of our intervention in clinical outcomes such as the rapidity of mobilization or ICU-acquired weakness, we believe that our findings might help the multidisciplinary team to expand the indications for early passive mobilization in critically ill patients as usually these patients are considered excessively ill to be submitted to passive mobilization. There are theoretical benefits with the use of passive mobilization (14-16). Early mobilization in mechanically ventilated patients who are critically ill reduces the effects of ICU-acquired weakness (9-11), and this strategy includes the use of protocols of passive movements as adopted in our study.

According to our results, microcirculatory indices were also not compromised by passive mobilization. These data are consistent with our results for systemic hemodynamics, suggesting that passive exercise does not harm patients with septic shock. We did not find previous studies that evaluated the impact of these maneuvers on microcirculation, which makes our results novel. We demonstrated that passive mobilization discretely increased the PPV, an important variable for microcirculation evaluation, since it has previously been shown as a marker of disease severity (32).

This study has some strengths. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of passive exercise on sublingual microcirculation using videomicroscopy. Microcirculation analysis is important, as studies in patients with sepsis have suggested that microcirculatory variables may remain altered despite the normalization of classic tissue perfusion variables (33). Another relevant aspect was the technique used, as patient movement was reproduced manually by a single physical therapist, demonstrating that the protocol can be performed in places with limited resources. All four limbs were mobilized, not only the lower limbs, which is the most common practice in the ICU. In addition, all patients were severely ill and were administered vasoactive infusions and deep sedation. Usually, these patients would be

considered excessively ill to be submitted to passive mobilization, which adds value to our findings. Another positive point was the consecutive inclusion of the patients.

This study also has some limitations. First, the single center nature of our study, the absence of a control group and the relatively few patients included might compromise the generalization of the results. Second, we analyzed tissue perfusion only in two periods, before and after exercise, and it is possible that changes occurred during mobilization. Third, we did not have access to others technologies to assess the microcirculation. However, it is important to note that videomicroscopic techniques have the advantage of showing the heterogeneity of the microcirculation. Heterogeneity of perfusion is observed in sepsis and in resuscitated hemorrhagic/cardiogenic shock and has major implications for monitoring (34). Fourth, all patients were receiving norepinephrine. The drug might block some of the microcirculatory effects that, conceivably, otherwise would have been evident with the intervention. Fifth, our sample size does not allow a reliable analysis of the effects of different vasopressors on the microcirculation. Finally, three different methods were used to obtain CI. However, we used the same technique before and after exercise in each patient, which attenuates this potential limitation.

In patients with septic shock after the initial phase of hemodynamic resuscitation, passive exercise does not seem to be associated with changes in microcirculation, systemic hemodynamics or tissue perfusion, except for a slight increase in the proportion of perfused vessels.

References

1. Vender JS, Szokol JM, Murphy GS, Nitsun M: Sedation, analgesia, and

- neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32(11 Suppl):S554-61, 2004.
2. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41(1):263-306, 2013.
 3. Callahan LA, Supinski GS: Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 37(10 Suppl):S354-67, 2009.
 4. Hermans G, Van den Berghe G: Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 19:274[9 p.], 2015.
 5. Schweickert WD, Hall J: ICU-acquired weakness. *Chest* 131(5):1541-9, 2007.
 6. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S: Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288(22):2859-67, 2002.
 7. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink

- R, Van den Berghe G: Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 90(4):410-20, 2014.
8. Latronico N, Bolton CF: Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10(10):931-41, 2011.
 9. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 36(8):2238-43, 2008.
 10. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook C, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 373(9678):1874-82, 2009.
 11. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 37(9):2499-505, 2009.
 12. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriguez L, Hopkins RO: Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 35(1):139-45, 2007.

13. Pires-Neto RC, Kawaguchi YM, Hirota AS, Fu C, Tanaka C, Caruso P, Park M, Carvalho CR: Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects - a case series. *PLoS One* 8(9):e74182:1-7, 2013.
14. Salter RB: The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. The first 18 years of basic research and its clinical application. *Clin Orthop Relat Res* (242):12–25, 1989.
15. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR: Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 11(5):428-32, 1995.
16. Amidei C, Sole ML: Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 22(4):337-48, 2013.
17. Adler J, Malone D: Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 23(1):5-13, 2012.
18. Norrenberg M, Backer D, Freidman G, Moraine JJ, Vincent JL: Cardiovascular response to passive leg movement in critically ill patients. *Clin Intensive Care* 10(1):1-6, 1999.
19. Savi A, Maia CP, Dias AS, Teixeira C: Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da movimentação passiva dos membros inferiores em pacientes sob ventilação

mecânica. Rev bras ter intensiva 22(4):315-20, 2010.

20. Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, Herrera EI, Mongodin A, Laterre PF: Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. Intensive Care Med 40(4):548-55, 2014.
21. Genc A, Koca U, Gunerli A: What are the hemodynamic and respiratory effects of passive limb exercise for mechanically ventilated patients receiving low-dose vasopressor/inotropic support? Crit Care Nurs Q 37(2):152-8, 2014.
22. Thelandersson A, Volkmann R, Cider A: Blood flow velocity and vascular resistance during passive leg exercise in the critically ill patient. Clin Physiol Funct Imaging 32(5):338-42, 2012.
23. Thelandersson A, Cider Å, Volkmann R: Cerebrovascular and systemic haemodynamic parameters during passive exercise. Advances in Physiotherapy 12(1):58-63, 2010.
24. Berney S, Denehy L: The effect of physiotherapy treatment on oxygen consumption and haemodynamics in patients who are critically ill. Aus J Physiother 49(2):99-105, 2003.
25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference

Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644-55, 1992.

26. Ramsay MA, Savage TM, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2(5920):656-659, 1974.
27. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C: How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 11(5):R101[9 p.], 2007.
28. Hodgin KE, Nordon-Craft A, McFann KK, Mealer ML, Moss M: Physical therapy utilization in intensive care units: results from a national survey. *Crit Care Med* 37(2):561-6, 2009.
29. Stockley RC, Hughes J, Morrison J, Rooney J: An investigation of the use of passive movements in intensive care by UK physiotherapists. *Physiotherapy* 96(3): 228-33, 2010.
30. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!. *Critical Care* 19(1):18, 2015.
31. Kaufman MP, Hayes SG: The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res* 12(6):429-39, 2002.
32. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S,

Vincent JL: Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 41(3):791-9, 2013.

33. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM: Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 34(12):2210-7, 2008.

34. De Backer D, Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 28(4):441-51, 2014.

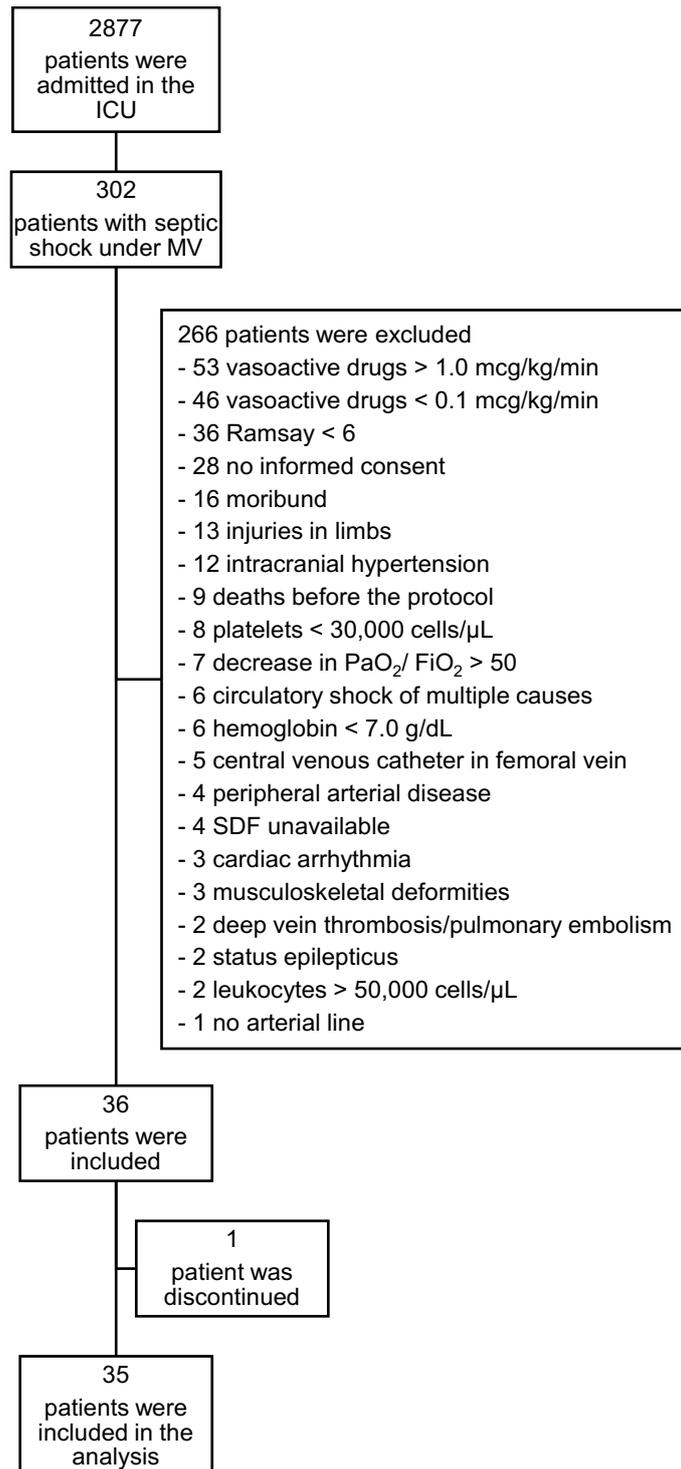


Figure 1. Study flow chart

ICU - intensive care unit; MV - mechanical ventilation; PaO₂ - arterial oxygen partial pressure; FiO₂ - oxygen inspired fraction; SDF - sidestream dark field.

Table 1. Baseline characteristics and clinical data of the study population

Characteristics	Results (n = 35)
Age, years	68 (49.0 – 78.0)
Gender, male	16 (45.7)
BMI, kg/m ²	24.6 ± 5.0
SOFA*	9 (7.0 – 12.0)
SAPS 3 score	66.7 ± 12.1
Admission diagnosis	
Surgical	19 (54.3)
Clinical	16 (45.7)
Charlson index	2.0 (1.0 – 6.0)
Comorbidities	
Hypertension	15 (42.9)
Diabetes mellitus	10 (28.6)
Liver failure	4 (11.4)
Source of infection	
Pulmonary	18 (51.4)
Abdominal	8 (22.9)
Blood flow	6 (17.1)
Others	3 (8.6)
Sedative drugs	
Propofol, mg/kg/hour (n = 30)	1.84 ± 0.83
Fentanyl, mcg/kg/hour (n = 28)	3.42 ± 1.41
Midazolam, mcg/kg/hour (n = 5)	0.08 (0.06 – 0.17)
Vasoactive drugs	
Norepinephrine, mcg/kg/min (n = 35)	0.39 ± 0.20
Epinephrine, mcg/kg/min (n = 2)	0.01 (0.01 – 0.01)
Dobutamine, mcg/kg/min (n = 1)	2.85
Time on vasopressors pre-protocol, hours	39 (24.0 – 72.0)
Mechanical ventilation	
PEEP, cmH ₂ O	8.0 (6.0 – 10.0)
FiO ₂ , %	40.0 (30.0 – 50.0)
PaO ₂ /FiO ₂	239.0 ± 83.0
Cstat, mL/cmH ₂ O	33.9 ± 13.7
Tidal volume, mL/kg**	7.2 ± 1.4
Driving pressure, cmH ₂ O	12.0 (9.0 – 16.0)
ICU LOS, days	17.0 (12.0 – 25.0)
ICU mortality	21 (60.0)

BMI - body mass index; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; PEEP - positive end-expiratory pressure; PaO₂ - arterial oxygen partial pressure; FiO₂ - oxygen inspired fraction; Cstat - static compliance; ICU - intensive care unit; LOS - length of stay. *SOFA was calculated on the study day. ** Based on predicted body weight. The results are expressed as a number (%), the mean ± standard deviation or the median (25% - 75%).

Table 2. Systemic hemodynamic, tissue perfusion and ventilation variables at baseline and after exercise

Variable	Baseline	After exercise	p value
HR, bpm	95.6 ± 22.0	93.8 ± 22.0	0.040
MAP, mmHg	75.0 (71.0 - 85.0)	74.0 (69.0 - 84.0)	0.859
CVP, mmHg	9.3 ± 3.6	8.7 ± 3.2	0.077
CI, L/min.m ²	2.5 (1.7 - 3.6)	2.5 (1.7 - 3.3)	0.930
Lactate, mg/dl	15.0 (12.0 - 24.0)	15.5 (11.7 - 23.5)	0.554
SvcO ₂ , %	73.4 ± 8.6	72.8 ± 9.3	0.315
ΔPCO ₂ , torr	5.3 ± 1.7	5.0 ± 2.1	0.450
Body temperature, °C	36.9 ± 1.1	36.7 ± 1.2	0.002
PaO ₂ , torr	91.0 (78.5 - 99.7)	93.3 (75.9 - 102.2)	0.973
PaCO ₂ , torr	40.1 (33.9 - 45.7)	39.7 (32.8 - 48.2)	0.977
Hb, g/dL	9.7 (8.7 - 11.8)	10.2 (8.6 - 11.9)	0.493
BE	-4.2 ± 5.4	-4.0 ± 5.6	0.297

HR - heart rate; MAP - mean arterial pressure; CVP - central venous pressure; CI - cardiac index; SvcO₂ - central venous oxygen saturation; ΔPCO₂ - carbon dioxide venoarterial gradient; PaO₂ - oxygen partial pressure; PaCO₂ - carbon dioxide partial pressure; Hb - hemoglobin; BE - base excess. The results are expressed as the mean ± standard deviation or the median (25% - 75%). Paired t-test or paired Wilcoxon test.

Table 3. Sublingual microcirculation variables at baseline and after exercise

Variable	Baseline	After exercise	p value
MFI	2.8 (2.3 - 3.0)	2.8 (2.6 - 3.0)	0.462
TVD, mm/mm ²	25.6 ± 4.3	26.1 ± 4.2	0.354
DBS, n/mm	16.0 ± 2.2	16.3 ± 1.9	0.489
PVD, mm/mm ²	22.4 ± 3.9	23.2 ± 3.4	0.122
PPV, %	78.2 (70.9 - 81.9)	80.0 (75.2 - 85.1)	0.029
HI	0.15 (0.11 - 0.32)	0.12 (0.07 - 0.22)	0.149

MFI - microcirculatory flow index; TVD - total vascular density; DBS - De Backer score; PVD - perfused vascular density; PPV - proportion of perfused vessels; HI - heterogeneity index. The results are expressed as the mean ± standard deviation or the median (25% - 75%). Paired t-test or paired Wilcoxon test.

Supplemental Digital Content 1

Short-term effects of passive mobilization in the sublingual microcirculation and in the systemic circulation in patients with septic shock

Tuanny Teixeira Pinheiro, Flávio Geraldo Rezende de Freitas, Antônio Tonete Bafi, Karla Tuanny Fiorese Coimbra, Vanessa Marques Ferreira, Heloísa Baccaro Rossetti, Paulo Vinicius Talma, Flávia Ribeiro Machado

eTable 1. Microcirculation variables according to the noradrenaline dose

Variable	Noradrenaline < 0,3 mcg/kg/min (n = 13)			Noradrenaline ≥ 0,3 mcg/kg/min (n= 22)		
	Baseline	After exercise	p value	Baseline	After exercise	p value
MFI	2.8 (2.4 – 3.0)	2.8 (2.7 – 3.0)	0.632	2.7 (2.3 – 2.9)	2.7 (2.5 – 2.9)	0.490
TVD, mm/mm ²	26.3 ± 6.1	28.1 ± 5.1	0.139	25.2 ± 2.7	25.0 ± 3.1	0.668
DBS, n/mm	16.1 ± 3.2	16.7 ± 2.4	0.334	16.0 ± 1.3	16.0 ± 1.4	0.917
PVD, mm/mm ²	22.3 ± 4.9	23.9 ± 3.7	0.056	22.5 ± 3.3	22.7 ± 3.2	0.683
PPV, %	75.1 (68.0 - 82.8)	78.1 (72.6 - 82.4)	0.345	78.9 (72.8 - 81.9)	80.5 (74.7 - 86.1)	0.039
HI	0.1 (0.1 - 0.3)	0.1 (0.0 - 0.3)	0.753	0.1 (0.1 - 0.3)	0.1 (0.0 - 0.2)	0.123

MFI - microcirculatory flow index; TVD - total vascular density; DBS - De Backer score; PVD - perfused vascular density; PPV - proportion of perfused vessels; HI - heterogeneity index. The results are expressed as the mean ± standard deviation or the median (25% - 75%). Paired T-test or paired Wilcoxon test. There were no significant differences in the baseline values for MFI (p = 0.497), TVD (p = 0.570), DBS (p = 0.936), PVD (p = 0.895), PPV (p = 0.306), HI (p = 0.473).

Supplemental Digital Content 2

Short-term effects of passive mobilization in the sublingual microcirculation and in the systemic circulation in patients with septic shock

Tuanny Teixeira Pinheiro, Flávio Geraldo Rezende de Freitas, Antônio Tonete Bafi, Karla Tuanny Fiorese Coimbra, Vanessa Marques Ferreira, Heloísa Baccaro Rossetti, Paulo Vinicius Talma, Flávia Ribeiro Machado

eTable 2. Microcirculation deltas according to the noradrenaline dose

Variable	Noradrenaline < 0,3 mcg/kg/min (n = 13)	Noradrenaline ≥ 0,3 mcg/kg/min (n= 22)	p value
Delta MFI	0.0 (-0.1 - 0.4)	0.0 (-0.1 - 0.1)	0.756
Delta TVD	1.8 ± 4.2	-0.5 ± 2.7	0.106
Delta DBS	0.6 ± 2.3	-0.4 ± 1.8	0.215
Delta PVD	1.5 ± 2.7	0.4 ± 2.8	0.320
Delta PPV	2.9 (-1.2 - 5.8)	4.1 (-2.6 - 6.6)	0.657
Delta HI	-0.0 (-0.1 - 0.1)	-0.0 (-0.1 - 0.3)	0.596

MFI - microcirculatory flow index; TVD - total vascular density; DBS - De Backer score; PVD - perfused vascular density; PPV - proportion of perfused vessels; HI - heterogeneity index. The results are expressed as the mean ± standard deviation or the median (25% - 75%). T-test or Mann-Whitney test