

Tamara Rodrigues da Silva Destro¹, Thaís Marina Pires de Campos Biazon¹, Henrique Pott-Junior², Flávia Cristina Rossi Caruso¹, Daniela Kuguimoto Andaku¹, Naiara Molina Garcia¹, José Carlos Bonjorno-Junior², Audrey Borghi-Silva¹, Débora Mayumi de Oliveira Kawakami¹, Viviane Castello-Simões¹, Renata Gonçalves Mendes¹

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos - São Carlos (SP), Brasil.

2. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos - São Carlos (SP), Brasil.

Mobilização passiva precoce aumenta a resposta de reatividade vascular em pacientes graves com sepse: um estudo quase-experimental

RESUMO

Objetivo: Investigar a influência de uma sessão de mobilização passiva na função endotelial de pacientes com sepse.

Métodos: Este foi um estudo quase-experimental duplo-cego e de braço único com desenho pré e pós-intervenção. Participaram 25 pacientes com diagnóstico de sepse hospitalizados em unidade de terapia intensiva. Avaliou-se a função endotelial basal (pré-intervenção) e imediatamente pós-intervenção por meio de ultrassonografia da artéria braquial. Foram obtidas a dilatação mediada pelo fluxo, a velocidade pico de fluxo sanguíneo e a taxa de cisalhamento pico. A mobilização passiva consistiu na mobilização bilateral (tornozelos, joelhos, quadris, pulsos, cotovelos e ombros), com três séries de dez repetições cada, totalizando 15 minutos.

Resultados: Após a mobilização, encontramos aumento da função

de reatividade vascular em relação à pré-intervenção: dilatação mediada pelo fluxo absoluta ($0,57\text{mm} \pm 0,22$ versus $0,17\text{mm} \pm 0,31$; $p < 0,001$) e dilatação mediada pelo fluxo relativa ($17,1\% \pm 8,25$ versus $5,08\% \pm 9,16$; $p < 0,001$). O pico de fluxo sanguíneo na hiperemia ($71,8\text{cm/s} \pm 29,3$ versus $95,3\text{cm/s} \pm 32,2$; $p < 0,001$) e a taxa de cisalhamento ($211\text{s} \pm 113$ versus $288\text{s} \pm 144$; $p < 0,001$) também aumentaram.

Conclusão: Uma sessão de mobilização passiva foi capaz de aumentar a função endotelial em pacientes graves com sepse. Estudos futuros são necessários para investigar se um programa de mobilização pode ser aplicado como intervenção benéfica para melhorar clinicamente a função endotelial em pacientes hospitalizados por sepse.

Descritores: Sepse; Endotélio vascular; Exercício físico; Hospitalização; Pacientes internados

INTRODUÇÃO

O endotélio saudável tem sido descrito como o principal regulador da homeostase vascular.⁽¹⁾ Entre outras propriedades, as células endoteliais produzem uma série de substâncias vasorreguladoras, incluindo o óxido nítrico (NO).⁽¹⁾ Em condições normais, o óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) produz NO a partir da L-arginina, em resposta a estímulos físicos, levando à vasodilatação.⁽²⁾

Entretanto, na sepse,^(3,4) como resposta mal-adaptativa, a biodisponibilidade do eNOS é prejudicada, e tem-se observado, em estágios avançados, atividade desregulada de óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Essa alteração culmina na vasodilatação de todo o organismo, no aumento da permeabilidade vascular e em alterações difusas da perfusão microvascular.⁽³⁾ Recentemente, Dolmatova et al.⁽⁵⁾ descreveram, em revisão detalhada, os efeitos da sepse sobre o endotélio e suas implicações clínicas.

Em geral, o endotélio contribui para o controle local da infecção (vasodilatação, permeabilidade e coagulação), a fim de permitir que as células de defesa alcancem o local da infecção e impeçam a disseminação.⁽⁵⁾ No entanto, no contexto da ativação sistêmica, em resposta à produção de citocinas, o endotélio expressa moléculas de adesão e produz compostos vasoativos, citocinas inflamatórias e quimiotractantes, resultando em trombose microvascular, permeabilidade capilar, hipotensão, hipóxia tecidual e, em última instância, dano tecidual.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 5 de abril de 2022

Aceito em 20 de agosto de 2022

Autor correspondente:

Renata Gonçalves Mendes
Departamento de Fisioterapia
Universidade Federal de São Carlos
Rodovia Washington Luiz, Km 235,
CEP: 13565-905 - São Carlos (SP), Brasil
E-mail: renatamendes@ufscar.br

Editor responsável: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20220132-pt

Em outros contextos patológicos de disfunção endotelial, várias intervenções têm sido pesquisadas em um esforço para prevenir ou minimizar essa disfunção, incluindo exercícios físicos.^(6,7) O exercício físico tem demonstrado estimular as células endoteliais por meio do aumento da tensão de cisalhamento.^(8,9) Mais especificamente, o aumento do fluxo sanguíneo local, em resposta ao exercício físico, promove aumento da força friccional sobre a parede do vaso, desencadeando a ativação de eNOS pelas células endoteliais, a liberação de NO e uma resposta de vasodilatação. Devido à incapacidade de colaboração, os exercícios passivos são a estratégia mais utilizada para mobilizar pacientes graves.

Embora o exercício físico seja comprovadamente um estímulo para promover o aumento da função vascular, não há evidências de que o exercício físico aumente a função em um endotélio disfuncional, como encontrado em pacientes diagnosticados com sepse. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a influência de uma sessão de mobilização passiva (MP) na função endotelial em pacientes com sepse. Levantamos a hipótese de que uma sessão de MP pode estimular a via fisiológica de eNOS e influenciar favoravelmente a resposta de reatividade vascular (RRV) pós-intervenção em pacientes com sepse. Esse conhecimento pode ser um precursor para futuras investigações sobre o potencial da MP como suplemento a terapias direcionadas a disfunções endoteliais nesses pacientes.

MÉTODOS

Este é um estudo quase-experimental duplo-cego e de braço único com desenho pré e pós-intervenção. Este estudo foi conduzido em uma unidade de terapia intensiva (UTI) em São Carlos (SP), entre 2015 e 2017, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 58405916.4.0000.5504; protocolo: 2.363.397), tendo sido realizado de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Todos os sujeitos e/ou agentes responsáveis deram consentimento informado por escrito. O presente estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (U1111-1215-9989).

Os pacientes eram incluídos se preenchessem os seguintes critérios: idade entre 18 e 70 anos, diagnóstico de sepse,⁽¹⁰⁾ sob ventilação mecânica invasiva nas primeiras 24 - 48 horas após o início da doença e com pontuação de -5 na Escala de Agitação e Sedação de Richmond. Os critérios de exclusão incluíram dose média-alta de norepinefrina (> 0,5mcg/kg/minuto), coagulopatia (tempo de protrombina > 2,5 vezes os valores normativos; tempo de tromboplastina parcial ativada > 2 vezes o normal; ou contagem de plaquetas ≤ 50.000/ μ L), terapia anticoagulante com infusão intravenosa de heparina ≥ 2UI/mL, arritmias persistentes, infarto do miocárdio recente (< 6 meses),

presença de marcapasso, hipertensão intracraniana, índice de massa corporal maior que 40kg/m², quimioterapia oncológica, fratura não consolidada, gravidez, anemia, amputação, trombose venosa profunda ou flebite, deformidade musculoesquelética e síndromes compartimentais.⁽¹¹⁾

Para classificar a gravidade da doença, adotou-se *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), que utiliza uma pontuação baseada em valores iniciais de 12 medidas fisiológicas de rotina, idade e estado de saúde anterior, para fornecer uma medida geral de gravidade da doença.⁽¹²⁾ Além disso, utilizou-se a *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) para rastrear o desempenho dos sistemas orgânicos do corpo (neurológico, sanguíneo, hepático, renal e pressão sanguínea/hemodinâmica) durante a hospitalização dos pacientes na UTI.⁽¹³⁾ Os dados de caracterização da amostra foram obtidos no dia da avaliação, e os medicamentos foram avaliados no momento da coleta de dados.

Intervenção - mobilização passiva

Os pacientes foram submetidos ao protocolo experimental entre 24 - 48 horas após admissão à UTI. O protocolo incluiu a MP bilateral dos tornozelos, joelhos, quadris, pulsos, cotovelos e ombros. As MPs foram realizadas em toda a amplitude de movimento (dorsiflexão e flexão plantar; flexão e extensão dos joelhos e quadris; flexão e extensão dos pulsos, cotovelos e ombros). A MP bilateral dos tornozelos, pulsos e cotovelos foi realizada simultaneamente por um único fisioterapeuta, enquanto que a MP dos joelhos, quadris e ombros foi realizada alternadamente. Três séries de dez repetições foram realizadas para cada articulação, com intervalo de descanso de 15 segundos entre as séries e 30 segundos para trocar de articulação. A frequência dos movimentos foi mantida usando um metrônomo digital (Korg, Inagi, TK, Japão)⁽¹¹⁾ com contagem de 64 bipes por minuto, com um bipe para flexão e um bipe para extensão. Cada articulação foi mobilizada por aproximadamente 1 minuto, totalizando 6 minutos de movimento da articulação e 12 minutos do protocolo experimental. A figura 1 resume o protocolo experimental. Antes da mobilização, os pacientes deste estudo foram avaliados utilizando os critérios de segurança a seguir: temperatura corporal de 36,5 - 37,5°C, pressão arterial sistólica de 100 - 150mmHg, pressão arterial diastólica de 60 - 100mmHg, saturação periférica de oxigênio > 90%; frequência respiratória < 25rpm, frequência cardíaca de 60 - 140bpm e fração inspirada de oxigênio < 60%. Os critérios de interrupção do protocolo de MP foram os seguintes: aparecimento de arritmias, saturação periférica de oxigênio < 90%, presença de sinais de desconforto respiratório, alterações da frequência cardíaca \pm 20bpm e redução ou aumento da pressão arterial média em 20mmHg.

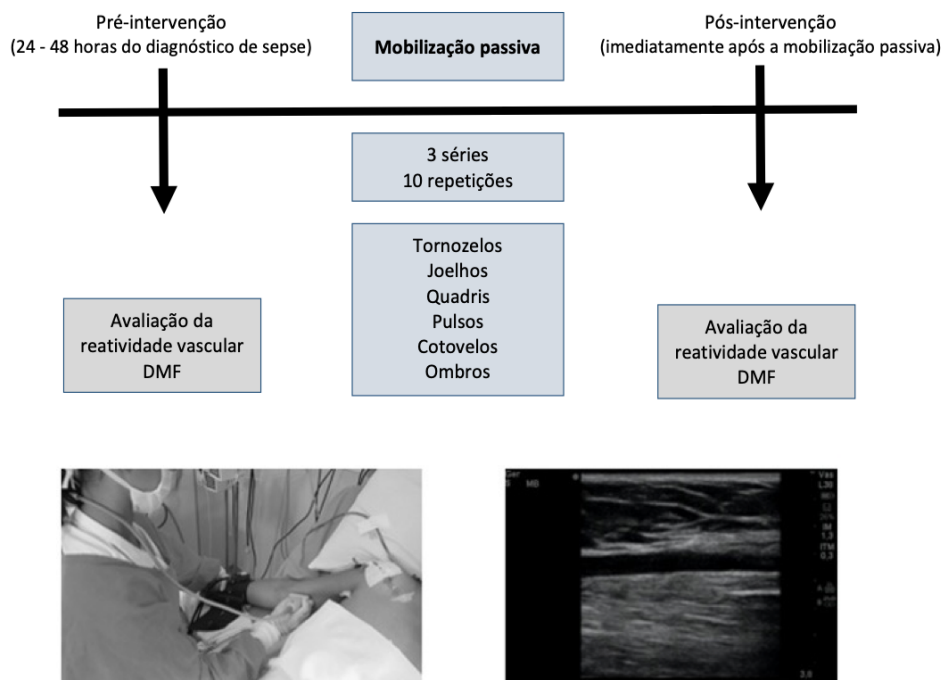


Figura 1 - Resumo do protocolo experimental.

DMF - dilatação mediada pelo fluxo.

Avaliações e desfechos do estudo

Para garantir o cegamento dos investigadores do estudo, um fisioterapeuta cegado foi designado para aplicar o protocolo experimental, enquanto outro profissional cegado foi responsável por realizar as avaliações e as análises dos dados codificados. A análise dos dados foi realizada por um especialista em estatística cegado. Os pacientes não estavam cientes da intervenção devido à inconsciência.

O desfecho primário do estudo foi a alteração média dos valores basais (pré-intervenção) da RRV para valores imediatamente posteriores à intervenção. A RRV foi avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial. As medidas foram obtidas com o paciente na posição supina (15 minutos) por meio de ultrassonografia de alta resolução (M-Turbo, Fujifilm Sonosite, Bothell, WA, Estados Unidos) próximo à fossa antecubital direita, com o braço abduzido a 80° do corpo. Realizaram-se as medições basais e marcou-se a posição da sonda. Posteriormente, a artéria braquial direita foi ocluída inflando-se um manguito colocado no antebraço a 240mmHg durante 5 minutos. O fluxo sanguíneo foi registrado antes e imediatamente após a liberação do manguito, durante 20 segundos. Durante a fase de hiperemia reativa, imagens contínuas do modo B foram coletadas durante 3 minutos após a liberação do manguito.⁽¹⁴⁾ As gravações digitais foram posteriormente analisadas usando o programa Brachial Imager (Medical Imaging, Iowa City, IA, Estados Unidos).

O coeficiente de variação do diâmetro foi de 1,8%, e o coeficiente de variação da DMF em varreduras consecutivas foi de 13,6%.⁽¹⁾ A DMF relativa foi calculada como: $(\text{diâmetro da hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}) / \text{diâmetro basal} \times 100$. A DMF absoluta foi calculada como: $\text{diâmetro da hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}$.⁽¹⁵⁾ A resposta da DMF à MP foi calculada da seguinte forma: DMF relativa imediatamente após a intervenção - DMF relativa basal (pré-intervenção). Utilizou-se o taxa de cisalhamento pico para estimar o estresse de cisalhamento da artéria braquial, calculada como velocidade pico de fluxo sanguíneo durante a hiperemia reativa/diâmetro basal. A DMF normalizada para a taxa de cisalhamento foi calculada como DMF absoluta/taxa de cisalhamento pico.^(14,15)

Tamanho da amostra e diferença mínima clinicamente importante

A priori, considerou-se um tamanho de amostra de 33 pacientes, para garantir poder estatístico de 80% a um nível de significância de 5%, para detectar pelo menos um tamanho de efeito médio para a intervenção com base na descrição de tamanhos de efeito de Cohen.⁽¹⁶⁾ O tamanho de efeito médio foi considerado a diferença mínima clinicamente importante (DMCI)⁽¹⁷⁾ para a alteração da resposta média da DMF%, da pré-intervenção para a pós-intervenção.

Definiu-se a DMCI anterior como aumento de 9,28% da resposta à DMF a partir dos valores basais, com base no método de distribuição, ou seja, $DMCI \geq 0,5 \times \text{desvio-padrão}^{(18)}$ da resposta da DMF% basal. Para obter os valores médios da DMF% basal, utilizamos dados reportados por Bonjorno Júnior et al.⁽¹⁹⁾ Como os autores apresentaram dados para dois grupos diferentes separadamente, calculamos o desvio-padrão combinado como a média ponderada de dois desvios-padrão dos dois grupos.⁽¹⁹⁾

Análise estatística

Os dados contínuos são apresentados como média \pm desvio-padrão de acordo com o teste de Shapiro-Wilk de normalidade. As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e percentuais. Os dados contínuos foram analisados utilizando modelos lineares de efeitos mistos ajustados pela máxima verossimilhança residual. “Cada indivíduo” foi usado como efeito aleatório. O “Timing” (pré/pós-intervenção) foi o efeito fixo. A significância estatística foi calculada em valor de p bicaudal $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando R, versão 3.6.2 (*The R Project for Statistical Computing*, 2019[®]) em R Studio, versão 1.3.443 (RStudio Inc., Boston, MA, Estados Unidos).

RESULTADOS

Inicialmente, 77 pacientes foram triados por meio de prontuários médicos para qualificação. Entretanto, antes da inclusão efetiva (24 - 48 horas após o início da doença), 23 pacientes não preenchiam todos os critérios de inclusão. No momento das avaliações à beira do leito, 29 foram excluídos devido a critérios de segurança. A amostra final incluiu 25 pacientes, o que foi adequado devido ao maior tamanho de efeito obtido (Figura 2). Os pacientes incluídos eram predominantemente do sexo feminino (56%) com idade média de 56 ± 13 anos. Os tempos médios entre a admissão hospitalar e o diagnóstico de sepse e a admissão à UTI foram de $7,5 \pm 3,5$ e $101,8 \pm 139,7$ horas respectivamente (Tabela 1).

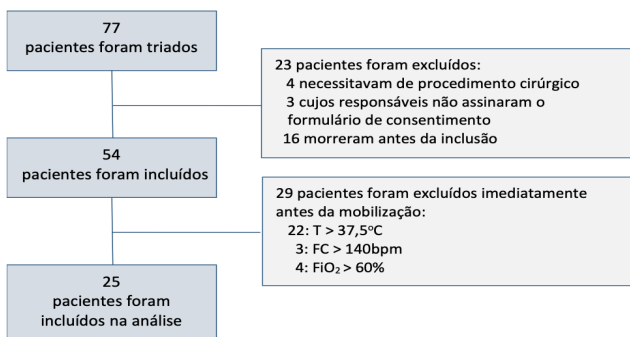


Figura 2 - Fluxograma da população estudada.

T- temperatura; FC - frequência cardíaca; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio.

Tabela 1 - Características dos pacientes entre 24 e 48 horas da admissão à unidade de terapia intensiva

Variáveis	Pacientes com sepse (n = 25)
Características gerais	
Idade (anos)	56 \pm 13
Homens	11 (44)
Peso (kg)	71,6 \pm 9,6
IMC (kg/m ²)	27,5 \pm 3,5
Momentos	
Admissão hospitalar até diagnóstico de sepse (horas)	7,5 \pm 3,5
Admissão hospitalar até admissão em UTI (horas)	101,8 \pm 139,7
Origem da sepse	
Pulmonar	16 (64)
Abdominal	4 (16)
Trato urinário	3 (12)
Sistema nervoso central	1 (4)
Pele e tecidos moles	1 (4)
Dados clínicos	
Temperatura (°C)	37,0 \pm 0,9
Frequência cardíaca (bpm)	107,3 \pm 17,7
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,0 \pm 15,6
Pressão arterial diastólica (mmHg)	72,7 \pm 12,0
SpO ₂ (%)	96,9 \pm 1,9
Frequência respiratória (rpm)	20,3 \pm 5,1
SOFA	11,1 \pm 2,9
APACHE II	30,6 \pm 5,9
Mortalidade APACHE II (%)	66,6 \pm 18,9
Dados laboratoriais	
PCR (mg/dL)	14,2 \pm 9,4
Hemoglobina (g/dL)	10,1 \pm 2,3
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	20,6 \pm 11,3
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	270,3 \pm 145,3
Logaritmo da concentração de lactato (mmol/L)	2,6 \pm 1,1
Creatinina (mg/dL)	2,4 \pm 1,5
Bilirrubina total (mg/dL)	1,0 \pm 1,1
Débito urinário (mL/24 horas)	1.147,8 \pm 1.378,6
Drogas vasoativas	
Dobutamina	1 (5)
Norepinefrina	13 (68)
Norepinefrina/dobutamina	5 (26)
Dosagem das drogas vasoativas (μg/kg/mn)	
Dobutamina	0,31 \pm 0,23
Norepinefrina	0,6
Norepinefrina/dobutamina	0,38 \pm 0,46/1,06 \pm 0,88

IMC - índice de massa corporal; UTI - unidade de terapia intensiva; SpO₂ - saturação periférica de oxigênio; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; PCR - proteína C-reativa. Resultados expressos como média \pm desvio-padrão ou n (%).

A tabela 2 resume os dados da função endotelial pré e pós-intervenção. Encontramos RRV aumentada na pós-intervenção: DMF absoluta e relativa ($p < 0,001$). Mais da metade (52%) dos pacientes apresentaram DMCI para a alteração na resposta média da DMF% entre a pré e a pós-intervenção, quando comparamos os resultados com os dados externos da resposta média da DMF% basal. Entretanto, essa proporção aumentou para 80% (20/25) ao considerar os valores para a população do estudo, ou seja, o desvio-padrão da resposta da DMF% basal. O pico de fluxo sanguíneo na hiperemia e a taxa de cisalhamento também foram aumentados em comparação com os valores pré-intervenção ($p < 0,001$).

A figura 3 mostra as alterações médias do diâmetro arterial, da velocidade pico de fluxo sanguíneo e da taxa de cisalhamento pico desde o basal até a hiperemia reativa em cada momento. Como mostrado na figura 3A, o diâmetro arterial pós-intervenção apresentou valores mais altos de hiperemia reativa que o diâmetro arterial pré-intervenção

($p < 0,001$). Em relação à velocidade pico de fluxo sanguíneo, observaram-se valores mais altos de hiperemia reativa na pós-intervenção, em comparação com a pré-intervenção ($p < 0,001$) (Figura 3B). Além disso, observamos que a taxa de cisalhamento pico apresentou valores mais altos na pós-intervenção do que na pré-intervenção ($p < 0,001$) (Figura 3C). Além disso, observamos, nas figuras 4A e 4B, alterações individuais na DMF absoluta e relativa (respectivamente) entre a pré-intervenção e a pós-intervenção. Relatamos a diferença na DMF na pós-intervenção absoluta e relativa, em comparação com a pré-intervenção ($p < 0,001$).

Considerando que casos mais graves também poderiam ter uma relação direta com a redução da RRV, fizemos uma regressão linear multivariada ajustada de efeitos mistos para modelar a DMF relativa em função do *Timing* (pré/pós-intervenção) e seu termo de interação com a APACHE II. Cada indivíduo foi usado como um efeito aleatório. A tabela 3 mostra que a intervenção permaneceu estatisticamente significativa após a correção da APACHE II.

Tabela 2 - Dados da função endotelial pré e pós-intervenção de pacientes graves com sepse

Variáveis	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Diferença média (IC95%)	Valor de p
Diâmetro basal (mm)	3,68 ± 0,72	3,58 ± 0,76	-0,10 (-0,50 - 0,31)	0,1
Diâmetro da hiperemia reativa (mm)	3,85 ± 0,75	4,15 ± 0,76	0,30 (-0,11 - 0,72)	< 0,001
DMF relativa (%)	5,08 ± 9,16	17,1 ± 8,25	12,00 (7,32 - 16,80)	< 0,001
DMF absoluta (mm)	0,17 ± 0,31	0,57 ± 0,22	0,40 (0,26 - 0,55)	< 0,001
DMF normalizada (mm/s)	0,001 ± 0,003	0,002 ± 0,001	0,001 (0,000 - 0,002)	0,05
Taxa de cisalhamento pico (s)	211 ± 113	288 ± 144	77,67 (7,57 - 151,63)	< 0,001
Velocidade pico de fluxo sanguíneo basal (cm/s)	59,7 ± 29,4	68,2 ± 26,1	8,5 (0,16 - 15,8)	0,05
Velocidade pico de fluxo sanguíneo durante hiperemia (cm/s)	71,8 ± 29,3	95,3 ± 32,2	23,47 (13,6 - 32,4)	< 0,001

IC95% - intervalo de confiança 95%; DMF - dilatação mediada por fluxo. Resultados expressos como média ± desvio-padrão.

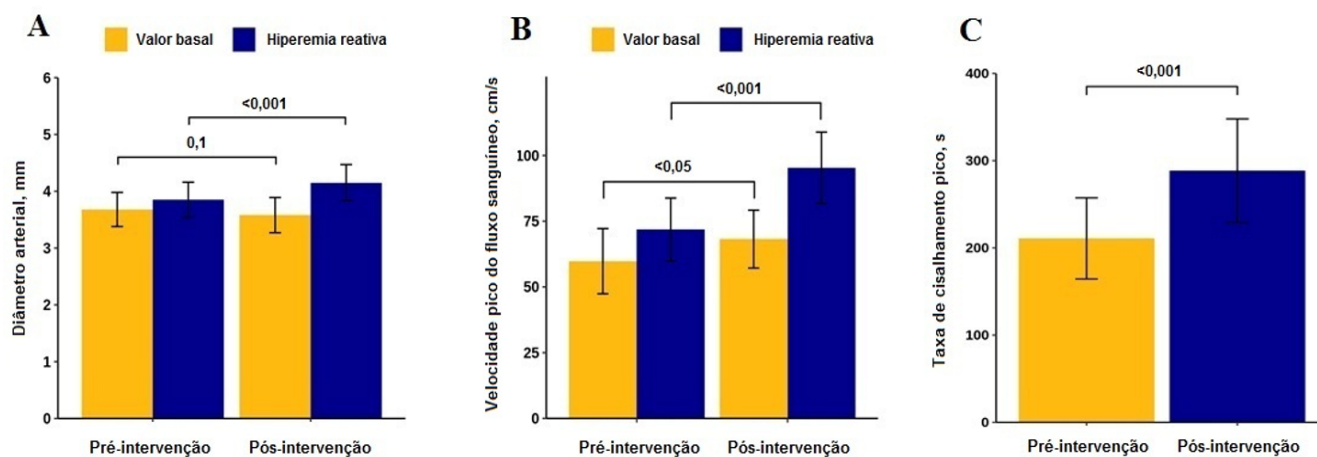


Figura 3 - Mudanças médias basais a partir da hiperemia reativa em cada momento. (A) Diâmetro arterial; (B) Velocidade pico do fluxo sanguíneo; e (C) Taxa de cisalhamento pico.

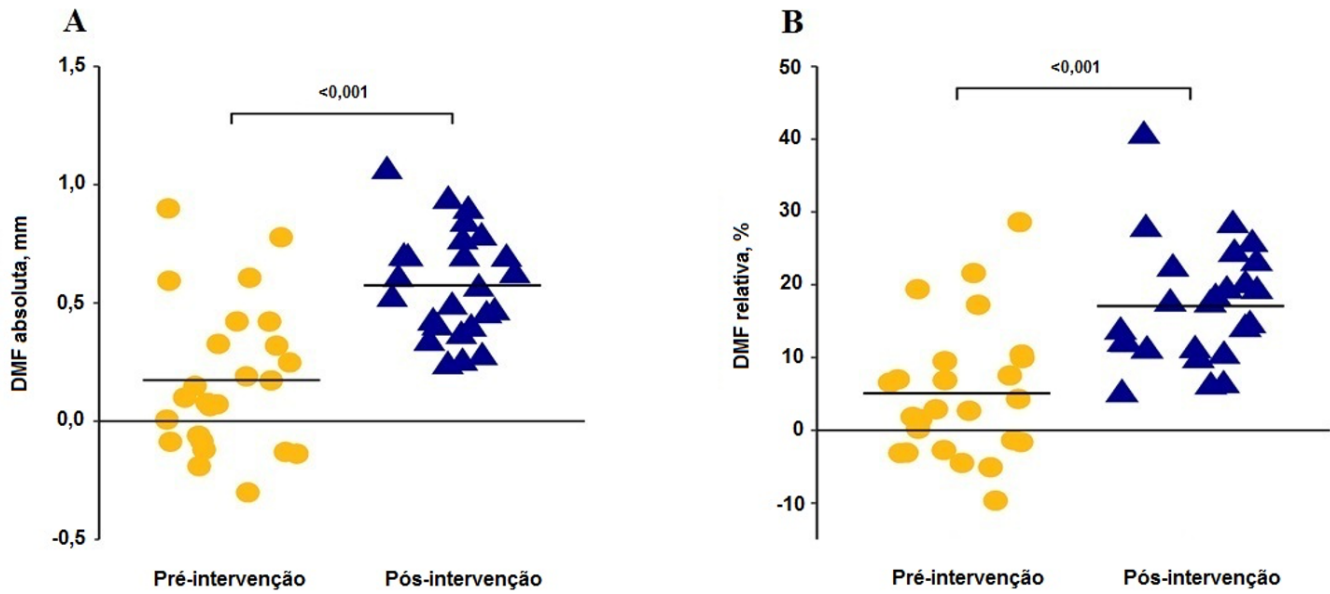


Figura 4 - Mudanças individuais na dilatação mediada pelo fluxo absoluta (A) e relativa (B) da pré à pós-intervenção.

DMF - dilatação mediada pelo fluxo.

Tabela 3 - Resumo do modelo de efeitos mistos lineares

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	Estimado	EP	Valor de p	Estimado	EP	Valor de p	Estimado	EP	Valor de p
Efeitos fixos									
Intercepção	11,075	1,491	< 0,001	5,078	1,744	0,005	8,716	7,633	0,2
Intervenção				11,995	2,093	< 0,001	11,995	2,093	< 0,001
APACHE II							-0,119	0,243	0,6
Efeito aleatório	Variância	DP		Variância	DP		Variância	DP	
Indivíduo	0,0	0,0		21,23	4,608		22,82	4,777	
Residual	111,2	10,54		54,77	7,401		54,77	7,401	

EP - erro-padrão; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; DP - desvio-padrão.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a influência de uma sessão de MP sobre a função endotelial em pacientes com sepse. A principal descoberta deste estudo foi o aumento da DMF, da velocidade pico de fluxo sanguíneo e da taxa de cisalhamento pico imediatamente após a MP. Esses achados confirmaram nossa hipótese de que o deslocamento do fluxo sanguíneo promovido pelo estímulo da MP é capaz de aumentar a RRV de forma aguda em pacientes graves com sepse. Esses resultados enfatizam a potencial contribuição da reabilitação para terapias direcionadas à função endotelial em pacientes com sepse.

A sepse afeta praticamente todos os aspectos da função endotelial, que se mantém como um dos alvos mais essenciais para o desenvolvimento terapêutico.⁽⁵⁾ A DMF, uma medida padrão-ouro, é um dos métodos mais promissores não invasivos sob investigação científica.⁽¹⁴⁾

Os resultados de estudos anteriores demonstraram redução da DMF em pacientes com sepse,⁽¹⁹⁻²¹⁾ corroborando com nossos resultados. Estudo anterior⁽²⁰⁾ observou DMF de 4,8% e 10,7%, avaliados até 72 horas após admissão à UTI. Estudo recente⁽¹⁹⁾ também demonstrou DMF relativa reduzida de -2,5% para pacientes não sobreviventes e 10,1% para pacientes sobreviventes, entre 24 e 48 horas após o diagnóstico de sepse. Em nosso estudo, encontramos DMF média de 5,08% dentro de 24 - 48 horas. Divergências nos valores basais podem ser explicadas por diferentes comorbidades, medicações, respostas fisiológicas individuais e diferentes momentos de avaliação no curso da doença.

Além disso, estudo anterior⁽²²⁾ observou os efeitos de diferentes tipos de exercícios e momentos de avaliação, propondo um comportamento de resposta bifásico, a depender da condição do paciente, do estímulo e do momento da avaliação após o exercício.

Por exemplo, ao realizar exercícios de alta intensidade, espera-se que haja redução no diâmetro arterial imediatamente após o exercício devido ao estresse oxidativo seguido de dilatação.

Pacientes com sepse já exibem endotélio disfuncional com menor taxa basal de DMF, favorecendo um papel crucial do endotélio na patogênese da doença.^(3,23) Mais especificamente, durante a inflamação sistêmica da sepse, a enzima iNOS é suprarregulada por endotoxinas, interferons, fator de necrose tumoral alfa e outros mediadores pró-inflamatórios, que também promovem a infrarregulação do eNOS.^(3,24) Consequentemente, há uma disfunção de reatividade vascular,^(25,26) levando à insensibilidade da vasodilatação vascular ao estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre a parede endotelial.^(27,28)

Com relação aos métodos complementares para avaliar a função endotelial, um grupo de autores publicou uma MP do membro inferior como estímulo hiperêmico à RRV,^(29,30) em contraste com o método da DMF, no qual a oclusão do leito arterial é aplicada para atingir o estímulo hiperêmico. A MP também tem sido comumente utilizada como estratégia terapêutica em pacientes graves em estado comatoso,⁽³¹⁾ que são incapazes de colaborar com uma estratégia de reabilitação de mobilização mais ativa. Apesar disso, o efeito da MP como intervenção fisioterápica sobre a RRV de pacientes graves com sepse não é bem conhecido e é um campo de investigação interessante.

No presente estudo, encontramos melhora na resposta da DMF, que é um marcador da função endotelial, após estímulo com sessão de MP. Portanto, sugerimos que o estímulo hiperêmico da DMF, associado ao aumento do fluxo sanguíneo estimulado por uma sessão de MP, conseguiu promover melhor RRV.

Mais especificamente, a liberação de NO por eNOS, mediada pela cascata de cálcio-calmodulina, é estimulada pelo estresse de cisalhamento na parede do endotélio, que promove a resposta vasodilatadora.^(27,28) De acordo com este estudo, uma sessão de MP foi aparentemente capaz de aumentar o fluxo sanguíneo sistêmico e, consequentemente, o estresse de cisalhamento, contribuindo para a liberação de NO por eNOS e, portanto, para a vasodilatação arterial fisiológica, mesmo em conjunto com a redução do tônus vascular devido à inflamação sistêmica de pacientes com sepse.

Além disso, em nosso estudo foi observado aumento significativo de velocidade pico de fluxo sanguíneo na hiperemia reativa na pós-intervenção em comparação com a pré-intervenção, assim como para a taxa de cisalhamento pico na qual apresentou valores mais altos na pós-intervenção comparado a pré-intervenção. Estudos anteriores⁽²³⁾ demonstraram menor velocidade pico de fluxo sanguíneo na sepse em comparação com indivíduos saudáveis. Entretanto, não foi aplicado qualquer estímulo como a MP.

Complementarmente, investigamos se esses casos mais graves teriam relação com a redução da RRV. No entanto, a intervenção permaneceu estatisticamente significativa em relação aos resultados da DMF após a correção com a APACHE II. Desse modo, em nosso estudo, o alto valor da DMF e o aumento da velocidade pico de fluxo sanguíneo e da taxa de cisalhamento após MP podem ser considerados indicadores de resposta clínica positiva aguda em pacientes com sepse, mesmo após uma única sessão de MP. Finalmente, dada a evidência científica do efeito positivo de uma sessão de MP sobre a RRV em pacientes com sepse e indicações de possível melhora aguda na evolução clínica desses pacientes, entendemos que esse conhecimento pode contribuir em parte para recomendações de alto nível, para estudar as modalidades de proteção ou restauração da função endotelial na sepse.

Algumas limitações de nosso estudo devem ser mencionadas. Em primeiro lugar, não avaliamos a dilatação independente do endotélio pela nitroglicerina como um complemento aos nossos resultados. Em segundo lugar, seria interessante um grupo controle em futuras comparações, para determinar diferenças entre grupos e avaliar o efeito da MP sobre a RRV isolada do efeito hiperêmico da liberação da pressão de oclusão durante a DMF. Em terceiro lugar, há necessidade de maior homogeneização da amostra, bem como de criação de subgrupos equilibrados com e sem drogas vasoativas e classificados de acordo com o momento do diagnóstico de sepse.

CONCLUSÃO

Uma sessão de mobilização passiva conseguiu aumentar a resposta da função endotelial em pacientes graves com sepse. Estudos futuros devem investigar se um programa de mobilização passiva pode ser aplicado como método terapêutico complementar a terapias direcionadas à função endotelial.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (subvenção 428073/2016-6), financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; 2015/26501-1).

Contribuições dos autores

Concepção: TRS Destro, TMPC Biazon, FCR Caruso, DK Andaku, JC Bonjorno-Júnior e RG Mendes. Tratamento de dados: TRS Destro, TMPC Biazon, FCR Caruso, NM Garcia e DMO Kawakami. Análise formal: TRS Destro, TMPC Biazon, H Pott-Júnior, DK Andaku e V Castello-Simões. Metodologia: TRS Destro, TMPC Biazon, DK Andaku, NM Garcia, JC Bonjorno-Júnior e V Castello-Simões.

Recursos: TMPC Biazon e DMO Kawakami. Supervisão: RG Mendes. Supervisão (apoio): DK Andaku e JC Bonjorno-Júnior. Administração do projeto: RG Mendes. Obtenção de financiamento: A Borghi-Silva e RG Mendes. Apresentação: A Borghi-Silva e V Castello-Simões. Redação - esboço original: TRS Destro, TMPC Biazon, FCR Caruso, DK Andaku, NM Garcia e DMO Kawakami. Redação - revisão e edição: H Pott-Júnior, JC Bonjorno-Júnior, A Borghi-Silva, V Castello-Simões e RG Mendes.

REFERÊNCIAS

- Gao Y, Galis ZS. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):179-85.
- Rajapakse NW, Mattson DL. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(3):249-55.
- Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016;45(3):259-70.
- Kazune S, Piebalga A, Strike E, Vanags I. Impaired vascular reactivity in sepsis - a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019;4:e151-61.
- Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):60-73.
- Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP. Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(5):H1258-67.
- Morishima T, Tsuchiya Y, Iemitsu M, Ochi E. High-intensity resistance exercise with low repetitions maintains endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(3):H681-6.
- Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Endothelial function and physical exercise. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):540-1.
- De Biase C, De Rosa R, Luciano R, De Luca S, Capuano E, Trimarco B, et al. Effects of physical activity on endothelial progenitor cells (EPCs). *Front Physiol.* 2014;4:414.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-10.
- Pinheiro TT, de Freitas FG, Coimbra KT, Mendez VM, Rossetti HB, Talma PV, et al. Short-term effects of passive mobilization on the sublingual microcirculation and on the systemic circulation in patients with septic shock. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):95.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Thijssen DH, Bruno RM, van Mil AC, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J.* 2019;40(30):2534-47.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010;55(5):1075-85.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-9.
- McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA.* 2014;312(13):1342-3.
- Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582-92.
- Bonjorno Júnior JC, Caruso FR, Mendes RG, da Silva TR, Biazon TM, Rangel F, et al. Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213239.
- Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Brozzetti M, Lombardini R, Pirro M, et al. Human endothelial impairment in sepsis. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):747-52.
- Wexler O, Morgan MA, Gough MS, Steinmetz SD, Mack CM, Darling DC, et al. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2012;16(2):R38.
- Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol.* 2013;115(11):1589-98.
- Nelson AD, Rossman MJ, Witman MA, Barrett-O'Keefe Z, Groot HJ, Garten RS, et al. Nitric oxide-mediated vascular function in sepsis using passive leg movement as a novel assessment: a cross-sectional study. *J Appl Physiol.* 2016;120(9):991-9.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585.
- Cobb JP, Danner RL. Nitric oxide and septic shock. *JAMA.* 1996;275(15):1192-6.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
- Liu SF, Adcock IM, Old RW, Barnes PJ, Evans TW. Differential regulation of the constitutive and inducible nitric oxide synthase mRNA by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1219-25.
- Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):357-69.
- Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis. *Hypertension.* 2014;63(2):376-82.
- Rossman MJ, Groot HJ, Garten RS, Witman MA, Richardson RS. Vascular function assessed by passive leg movement and flow-mediated dilation: initial evidence of construct validity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(5):H1277-86.
- Cameron S, Ball I, Cepinkas G, Choong K, Doherty TJ, Ellis CG, et al. Early mobilization in the critical care unit: a review of adult and pediatric literature. *J Crit Care.* 2015;30(4):664-72.