

Universidade Federal de Uberlândia

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Danielle Cristina Alves de Oliveira

**Efeitos da Mobilização Precoce em Pacientes com Sepses Internados na Unidade de
Terapia Intensiva**

Uberlândia

2019

Universidade Federal de Uberlândia

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Danielle Cristina Alves de Oliveira

**Efeitos da Mobilização Precoce em Pacientes com Sepses Internados na Unidade de
Terapia Intensiva**

Dissertação de mestrado apresentada na Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em fisioterapia, sob orientação do Professor Doutor Carlos Fernando Ronchi, docente da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia.

Uberlândia

2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

| | |
|-------------|---|
| O48 2019 | <p>Oliveira, Danielle Cristina Alves de, 1990- Efeitos da Mobilização Precoce em Pacientes com Sepsis Internados na Unidade de Terapia Intensiva [recurso eletrônico] / Danielle Cristina Alves de Oliveira. - 2019.</p> <p>Orientador: Carlos Fernando Ronchi. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Fisioterapia. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2292 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Linguística. I. Ronchi, Carlos Fernando, 1981-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Fisioterapia. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 801</p> |
|-------------|---|

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ATA DE DEFESA

| | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------|-------|-----------------------|-------|
| Programa de Pós-Graduação em: | Fisioterapia | | | | |
| Defesa de: | Dissertação de Mestrado Acadêmico, 14, PPGFISIO | | | | |
| Data: | 08/08/2019 | Hora de início: | 09:05 | Hora de encerramento: | 11:20 |
| Matrícula do Discente: | 11712FST003 | | | | |
| Nome do Discente: | Danielle Cristina Alves de Oliveira | | | | |
| Título do Trabalho: | Efeitos da mobilização precoce em pacientes com sepse internados na Unidade de Terapia Intensiva | | | | |
| Área de concentração: | Avaliação e Intervenção em Fisioterapia | | | | |
| Linha de pesquisa: | Processos de Avaliação e Intervenção Fisioterapêutica dos Sistemas Cardiorrespiratório e Neurológico | | | | |
| Projeto de Pesquisa de vinculação: | Efeitos da fisioterapia sobre a força e capacidade funcional em portadores de doenças cardiorrespiratórias, sepse, envelhecimento e imobilidade no leito | | | | |

Reuniu-se na Sala 153, Bloco 1N, Campus Educação Física, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, assim composta: Professores Doutores: Elaine Cristina Gonçalves - HC/UFU; Camila Renata Corrêa Camacho - UNESP; Carlos Fernando Ronchi - FAEFI/UFU, orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Carlos Fernando Ronchi, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Carlos Fernando Ronchi, Presidente**, em 08/08/2019, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de](#)



[8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Elaine Cristina Gonçalves, Usuário Externo**, em 08/08/2019, às 16:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **camila Renata Correa, Usuário Externo**, em 16/08/2019, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1450776** e o código CRC **32C596DC**.

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 5 |
| 1. Introdução..... | 7 |
| 2. Objetivos..... | 10 |
| <i>2.1 Objetivo Geral</i> | 10 |
| <i>2.2 Objetivos Específicos</i> | 10 |
| 3. Metodologia..... | 11 |
| 4. Resultados..... | 15 |
| 5. Discussão..... | 20 |
| 6. Conclusão..... | 26 |
| 7. Referência..... | 27 |
| Anexos..... | 33 |

Resumo

O estudo teve como objetivo avaliar a força muscular e as concentrações de marcadores oxidativos e inflamatórios dos pacientes com sepse internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) antes e após a intervenção com um protocolo de exercícios, assim como analisar quais os efeitos da mobilização nesses pacientes. Essa pesquisa foi realizada na UTI adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia. Foram avaliados 18 pacientes divididos aleatoriamente, onde 8 compuseram o grupo intervenção (GI), que foi submetido à realização de um protocolo de mobilização precoce contendo eletroestimulação, cicloergômetro e cinesioterapia e 10 no grupo controle (CG) que receberam atendimentos de fisioterapia convencional aplicado pelos fisioterapeutas da unidade. As intervenções foram realizadas por sete dias e foram coletadas amostras de sangue para comparação dos níveis de interleucina-1, fator de necrose tumoral-alfa, capacidade antioxidante total, carbonilação e malondialdeído antes e após a realização do protocolo de exercícios. Como resultado, o GC apresentou maior média de idade e tempo de sedação. Já o GI apresentou maiores níveis de lactato e procalcitonina iniciais, podendo-se assumir que eram pacientes mais graves. Quanto à interleucina-1 e fator de necrose tumoral-alfa, os grupos não apresentaram diferença estatística nos momentos pré e pós intervenção. Nas análises sobre o estresse oxidativo, o GI pós intervenção apresentou redução significativa nos níveis de malondialdeído e carbonilação, porém não houve diferença nos níveis de capacidade antioxidante total. Os pacientes submetidos ao protocolo apresentaram maior *Medical Research Council* (MRC) final quando comparados ao grupo controle, porém sem diferença estatística. Conclui-se que a mobilização precoce foi capaz diminuir o estresse oxidativo neste grupo de pacientes e apresentou pouco impacto na manutenção ou perda de força.

Palavras-chave: Mobilização precoce, sepse, biomarcadores inflamatórios, estresse oxidativo.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the muscular strength and concentrations of oxidative and inflammatory markers of sepsis patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU) before and after an intervention using an exercise protocol, as well as to analyze the effects of mobilization in these patients. This research was performed at the ICU of Hospital de Clínicas de Uberlândia. Eighteen patients were randomly assigned to the intervention group (GI), who underwent an early mobilization protocol containing electrostimulation, cycloergometer and kinesiotherapy, and 10 in the control group (CG) who received conventional physiotherapy by ICU staff. The interventions were performed for seven days and blood samples were collected for comparison of levels of interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, total antioxidant capacity, carbonylation and malondialdehyde before and after the exercise protocol. As a result, the CG presented a higher mean age and time of sedation. GI presented higher levels of initial lactate and procalcitonin, which may be assumed to be more severe patients. As for interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha, the groups did not present statistical difference in the pre- and post-intervention moments. Regarding oxidative stress analyzes, GI post-intervention presented a significant reduction in the levels of malondialdehyde and carbonylation, however there was no difference in the levels of total antioxidant capacity. The patients submitted to the protocol had a higher final Medical Research Council (MRC) compared to control group, without statistical difference. It can be concluded that a mobilization that can be used to reduce oxidative stress is a group of patients who may have suffered a maintenance mortgage or loss of strength.

Keywords: Early mobilization, sepsis, inflammatory biomarkers, oxidative stress.

1. Introdução

Sepse é uma disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, na qual a disfunção orgânica pode ser definida pelo aumento em 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*. Os principais achados laboratoriais são hiperglicemia e níveis aumentados de procalcitonina, proteína C-reativa e lactato [1,2].

Tem sido identificada como causa principal de morte em pacientes graves. A incidência tem aumentado ao longo das últimas décadas e a taxa de mortalidade hospitalar permanece elevada apesar dos numerosos esforços visando a redução dos óbitos [3].

Durante a hospitalização, sabe-se que esses pacientes estão sujeitos a mobilização restrita, o que gera resultados funcionais pobres [4]. Eles geralmente têm prolongada estadia na UTI e alta permanência em ventilação mecânica. Conseqüentemente, cerca de 70% a 90% desses pacientes desenvolvem complicações musculoesqueléticas e neuromusculares [3].

A imobilização associada à hospitalização, sepsis e inflamação, catalisam mudanças fisiológicas que propagam o descondicionamento. Estudos mostraram que as diminuições de massa e força muscular são causadas por uma variedade de mecanismos, promovendo ruptura muscular esquelética e prejuízos em sua síntese. Nesse contexto, a inflamação aumenta a carga oxidante, aumentando a disfunção e desregulação muscular [4]. Sendo assim, é importante investigar a reabilitação precoce em pacientes com sepsis, pois o processo inflamatório pode agravar e acelerar a perda de massa muscular [5].

Partindo da descoberta dos efeitos deletérios do repouso absoluto nesses pacientes, se faz relevante o início da mobilização precoce, definida como atividade física iniciada nos primeiros 2 a 5 dias de doença grave ou lesão [6].

Desta forma, devem ser realizadas assim que as alterações fisiológicas se estabilizarem, por isso o conceito ‘precoce’, já que não espera recuperação total, alta da UTI ou desmame da ventilação mecânica [7].

Quanto mais antecipadas forem as intervenções, mais efetiva será a preservação de massa muscular, pois em apenas sete dias de repouso a força muscular é reduzida em

30%, levando à perda adicional de 20% a cada semana. Assim, a mobilização é uma forma de preservar a força e a massa muscular, melhorando o fluxo sanguíneo, estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias e aumentando a atividade da insulina e captação de glicose no músculo [8].

A *European Respiratory Society* and *European Society of Intensive Care Medicine*, estabelece uma sequência de intensidade do exercício na unidade de terapia intensiva: mudanças de decúbitos e posicionamento funcional, mobilização passiva, exercícios ativo-assistidos e ativos, uso de cicloergômetro na cama, sedestação beira leito; ortostatismo, caminhada estática, transferência da cama para poltrona, exercícios na poltrona, caminhada e estimulação elétrica neuromuscular [9].

Assim, além dos prejuízos gerados pelo imobilismo durante a internação o paciente também sofre os efeitos deletérios inerentes a resposta inflamatória sistêmica, entre eles o estresse oxidativo (EO) e a inflamação decorrentes da sepse, que são pontos importantes a serem estudados e conhecidos.

Várias doenças estão intimamente associadas ao EO e suas consequências bioquímicas. A origem destes estados fisiopatológicos reside em um desbalanço a favor dos radicais livres do oxigênio (ou nitrogênio e cloro) em relação aos níveis de moléculas do sistema de defesa antioxidante [10].

Os radicais livres podem desempenhar papel fundamental na estimulação do sistema inflamatório, causando aumento nas citocinas, que entram circulação, mediando as respostas inflamatórias sistêmicas, que, associadas às condições clínicas, levam à proteólise muscular, resultando na indução de miopatia induzida por sepse. Além disso, a depleção de antioxidantes está associada à disfunção mitocondrial onde o estresse oxidativo gera falha bioenergética que pode levar à oxidação do DNA mitocondrial, bem como aumentar mutações ou deleções. Acredita-se que isso seja parte do mecanismo subjacente à falência de múltiplos órgãos e à morte [5].

O malondialdeído (MDA) é um produto da decomposição peroxidativa de lipídios que ocorre na membrana celular, sendo um dos biomarcadores mais estudados para avaliar estresse oxidativo e sua quantificação é importante para avaliação da lipoperoxidação [11, 12]. Em meados dos anos 2000 foi desenvolvido um novo teste para quantificar o estresse oxidativo, chamado capacidade antioxidante total (*Total Antioxidant Capacity - TAP*), que é capaz de medir todos os componentes de uma

amostra biológica, os antioxidantes hidrossolúveis e lipossolúveis [10, 13]. Durante o estresse oxidativo, há redução dos antioxidantes plasmáticos, evidenciada pela diminuição da capacidade antioxidante total do plasma e aumento da lipoperoxidação [14,15].

Vários marcadores foram sugeridos para o diagnóstico precoce da sepse, dentre os quais está a dosagem sérica de algumas citocinas: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF) e de seus receptores solúveis (receptor do TNF), proteínas de fase aguda (proteína C-reativa), procalcitonina e lactato [16,2].

A elevação persistente dos níveis circulantes de IL-6 é conhecida por infiltrar miócitos, levando à proteólise, degeneração e atrofia muscular. O aumento na expressão do fator de necrose tumoral α (TNF- α) na sepse está ligada ao desenvolvimento de caquexia por disfunção endotelial, levando à apoptose dos miócitos, redução da massa muscular esquelética, fraqueza e miopatia. Tem sido hipotetizado que a prevenção da liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, e a ativação de vias proteolíticas que levam à limitação da geração de radicais livres, podem inibir as alterações do músculo esquelético [5].

O início antecipado de atividades com o paciente acamado está associado a benefícios, como diminuição do tempo de ventilação mecânica, morbidade e mortalidade, atuando na melhora em vários sistemas [4,5,6,7]. Diante do exposto, é possível que a mobilização precoce atue no estresse oxidativo, diminuindo a formação de radicais livres e/ou aumentando a defesa antioxidante e, conseqüentemente, reduzindo o prejuízo no organismo desses pacientes e, ainda, reduza a resposta inflamatória causada pela sepse. Trabalhos que avaliam essa relação são escassos na literatura, sustentando, portanto, a justificativa do presente estudo.

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as concentrações plasmáticas de marcadores oxidativos e inflamatórios dos pacientes com sepse internados em uma UTI antes e após a intervenção de um protocolo de exercícios, e analisar quais os efeitos da mobilização nesses pacientes.

1.2 Objetivos Específicos

- Determinar e comparar os valores de força muscular por meio da escala MRC antes e após a aplicação do protocolo de mobilização precoce;
- Determinar e associar os níveis séricos obtidos de capacidade antioxidante total, malondialdeído, carbonilação, interleucina 1 e fator de necrose tumoral-alfa antes e após a aplicação do protocolo de mobilização precoce.

Metodologia

Este foi um estudo clínico realizado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC – UFU) após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) pelos responsáveis do voluntário. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta instituição, sob parecer n. 2.319.451, sendo conduzido de acordo com a determinação da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, em ventilação mecânica, com protocolo de sepsis aberto em até 48 horas. Já os critérios de exclusão foram àqueles pacientes com diagnóstico de traumatismo crânio-encefálico, traumatismo raquimedular, instáveis hemodinamicamente e/ou com qualquer alteração que impedisse a realização dos exercícios.

Foram incluídos no estudo 18 pacientes que foram divididos aleatoriamente em forma de sorteio com papéis em grupo intervenção (GI), com 8 voluntários e grupo controle (GC), com 10 voluntários.

Antes de cada atendimento os pacientes foram avaliados quanto à frequência cardíaca, frequência respiratória, uso de drogas vasoativas, temperatura corporal, estabilidade hemodinâmica, pressão arterial, concentração de plaquetas, ausência de arritmia e saturação periférica. Os integrantes tiveram seus dados vitais constantemente monitorados e nenhuma intervenção precisou ser interrompida por alterações nos valores de normalidade.

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos à ficha de avaliação (Anexo 2) para coleta de dados demográficos e referentes à internação, como idade, sexo, diagnóstico clínico e medicamentos em uso. Além disso, foi avaliada a escala *Medical Research Council* (MRC) inicial e final, uma escala de força aplicada bilateralmente a seis grupos musculares dos membros superiores e inferiores, sendo a graduação de força para cada grupo de 0 (plegia) a 5 (força normal), resultando em um escore total variável de 0 a 60. Nesta ficha também foram coletados valores de lactato e procalcitonina durante o período de acompanhamento, conforme exames solicitados pelos médicos do setor e, ainda, foram anotados os valores de interleucina-1(IL-1), fator de necrose

tumoral alfa (TNF-alfa), malondialdeído (MDA), carbonilação e capacidade antioxidante total (TAP).

O grupo controle foi submetido à avaliação e atendimento diário dos fisioterapeutas da unidade, dentre eles: mudanças de decúbito e posicionamento no leito, mobilização passiva, exercícios ativo-assistidos e ativo livres, treino de atividades de vida diária e funcionalidade, sedestação, ortostatismo, marcha estática, transferência da cama para cadeira e deambulação. Durante sete dias, o atendimento foi realizado por aproximadamente 10 minutos no período da manhã e tarde.

O grupo intervenção foi atendido pela equipe de pesquisa pelo período de sete dias, sendo realizado o protocolo proposto: trinta minutos de eletroestimulação (FES) no aparelho Neurodin III aplicados no quadríceps femoral, com frequência de 40-45 Hz, duração de pulso de 400 μ s, sendo 12 s on e 6 s off e intensidade necessária para contração muscular visível, dez minutos de cicloergômetro em membros inferiores e cinesioterapia por dez minutos. A progressão dos exercícios foi feita de acordo com a avaliação diária da condição do paciente, sendo iniciada de forma passiva no período de sedação e evoluindo conforme nível de consciência e força muscular, englobando exercícios passivos, assistidos e ativos, sedestação, transferência, ortostatismo e deambulação.

A instituição utiliza o protocolo baseado no ILAS, onde é realizada a identificação do paciente e iniciado o pacote de 3 e 6 horas, que foi realizado nos pacientes dos dois grupos. Todos os atendimentos foram iniciados em até 48 horas após a abertura desse protocolo.

Os voluntários tiveram 10ml de sangue venoso puncionado para avaliação dos biomarcadores inflamatórios e oxidativos. Todos receberam tratamento usual e nenhuma medicação foi adicionada ou retirada por interferência do estudo. As amostras foram coletadas no primeiro e último dia de intervenção e armazenadas em biorrepositórios até a análise, segundo as normas da Resolução CNS 441/11.

As dosagens de citocinas pro inflamatórias foram realizadas em plasma por Kits comerciais ELISA (R&D Systems®, Minneapolis, MN 55413). As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de microplaca Spectra Max 190 (Molecular Devices®, Sunnyvale, CA, USA).

A medida da capacidade antioxidante hidrofílica foi determinada fluorometricamente, conforme descrita por Beretta e colaboradores (2006) utilizando leitor VICTOR X2 (Perkin Elmer –Boston, MA). A capacidade antioxidante foi quantificada por meio de comparação da área sobre a curva relativa à cinética de oxidação da suspensão fosfatidilcolina (PC), o qual foi usado como referência de matriz biológica. O 2',2'-Azobis (2-amino-propano)-dihidroclorado (AAPH) foi usado como iniciador de radical peróxido. Os resultados representam a porcentagem de inibição do (4,4-difluoro-5-(4-fenil-1,3-butadienil)-4-bora-3,4-diazas-indaceno-3-ácido undecanóico (BODIPY) 581/591 no plasma com relação ao que ocorreu na amostra controle do BODIPY 581/591 em lipossoma PC. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os resultados foram apresentados em porcentagem de proteção [17].

Para a quantificação do MDA foram utilizados 250 µL de plasma para 750 µL de ácido tricloroacético 10% para precipitação de proteínas. As amostras foram centrifugadas (3000 rpm; por 5 minutos; Eppendorf® Centrifuge 5804-R, Hamburg, Germany) e o sobrenadante retirado. Foi adicionado ao sobrenadante ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67% na proporção (1:1) e em seguida as amostras foram aquecidas durante 45 minutos em banho Maria a 100°C. O MDA reagiu com o TBA na proporção 1:2 MDA-TBA e após resfriamento, foi realizada a leitura a 535 nm em leitor de microplaca Spectra Max 190 (Molecular Devices®, Sunnyvale, CA, USA). A concentração de MDA foi obtida através do coeficiente de extinção molar ($1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e das absorbâncias das amostras e o resultado final será expresso em nmol/g de proteína [18].

A carbonilação foi quantificada por método adaptado de Mesquita et al. (2014) em 100 µL de plasma para 100 µL 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) (10 mM em HCl 2 M). As amostras foram incubadas por 10 minutos em temperatura ambiente e, posteriormente, será adicionado 50 µL de NaOH (6 M) e incubadas novamente por 10 minutos em temperatura ambiente. A leitura foi realizada a 450 nm em leitor de microplaca Spectra Max 190 (Molecular Devices®, Sunnyvale, CA, USA) e o resultado obtido da absorbância das amostras e do coeficiente de extinção molar ($22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). O resultado final foi expresso em nmol/mg de proteínas [19].

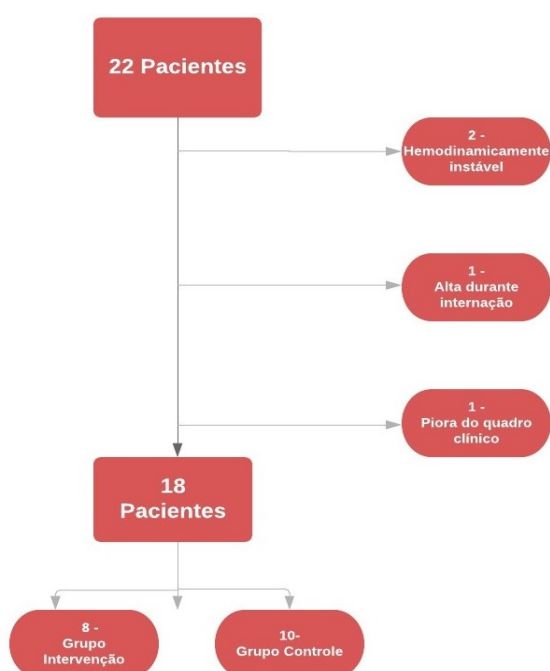
A proteína total realizada no plasma para correção das metodologias de MDA e carbonilação de proteínas, foi realizada através do Kit comercial colorimétrico da marca Bioclin (Belo Horizonte-MG, Brasil), lidas em espectrofotômetro a 545nm.

A análise estatística foi realizada utilizando o Sigma Plot 11. Os dados distribuídos de forma normal foram comparados entre os diferentes momentos por meio do t-test, One-Way ANOVA com subseqüentes análises pelo teste de Student-Newman-Keuls e expressos como média \pm Desvio Padrão (DP). Dados que não apresentaram distribuição normal foram comparados pelo teste Mann-Whitney Rank Sum Test e expressos como mediana (intervalo interquartilico). Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 22 pacientes após a abertura do protocolo de sepse. Desses, dois foram excluídos por estarem hemodinamicamente instáveis, um teve alta durante o período de intervenção e um apresentou piora do quadro clínico. Os 18 pacientes restantes foram distribuídos aleatoriamente, em forma de sorteio com papéis, em dois grupos: 8 no grupo intervenção (GI) e 10 no grupo controle (GC) no período de abril de 2018 a abril de 2019 (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de pacientes incluídos no estudo.



Este estudo avaliou 18 pacientes com sepse e/ou choque séptico, dos quais 70% eram do sexo masculino e 30% do sexo feminino, e que foram divididos aleatoriamente em GI: 8 e GC: 10.

Pode-se observar que não houve diferença entre os dois grupos quanto ao tempo de sedação e idade. (Tabela 1)

Tabela 1 – Tempo de sedação (dias) e Idade (anos)

| | GI | GC | P |
|-------------------------|---------------|---------------|-------|
| Tempo de Sedação | 3,75 ± 1,75 | 4,40 ± 2,59 | 0,553 |
| Idade | 50,37 ± 14,71 | 54,60 ± 21,47 | 0,255 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão. Foi utilizado o teste t-student para avaliação dos grupos. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

A força muscular foi mensurada por meio da escala MRC (*Medical Research Council*) no primeiro dia de avaliação e após sete dias. Inicialmente, todos os pacientes apresentaram força zero devido à sedação e ao final não houve diferença estatística quando comparados os dois grupos. (Tabela 2)

Tabela 2 - Medical Research Council (MRC)

| | GI | GC | P |
|--------------------|---------------|---------------|----------|
| MRC Inicial | 0,0 | 0,0 | 1,0 |
| MRC Final | 29,62 ± 26,00 | 22,90 ± 24,73 | 0,586 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão. Foi utilizado o teste t-student para avaliação dos grupos. GI pré e pós. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

Alguns exames laboratoriais foram avaliados durante o período de coleta como preditores de sepse e gravidade do paciente. Os valores de lactato e procalcitonina estão expostos na Tabela 3. Pode-se observar que os integrantes do GI apresentam médias maiores quando comparado com GC, o que pode representar maior gravidade neste grupo de pacientes, porém não houve diferença estatística.

Tabela 3 – Lactato e Procalcitonina

| | GI | GC | P |
|-----------------------|---------------|---------------|----------|
| Lactato | 4,67 ± 2,99 | 3,21 ± 3,19 | 0,091 |
| Procalcitonina | 26,76 ± 32,28 | 18,81 ± 27,71 | 0,340 |

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão. Foi utilizado o teste t-student para avaliação dos grupos. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

Para avaliação do processo inflamatório, foram analisadas as concentrações de IL-1 e TNF alfa e os resultados estão expostos na tabela 4. Houve pequeno aumento de IL-1 entre o GI pré e GI pós e diminuição entre GC pré e pós, porém sem diferença estatística. Já o TNF alfa diminuiu tanto no GI como no GC, mas também sem diferença estatística, fator que pode ser devido ao processo inflamatório que este paciente está exposto durante o período de internação, especialmente na fase aguda.

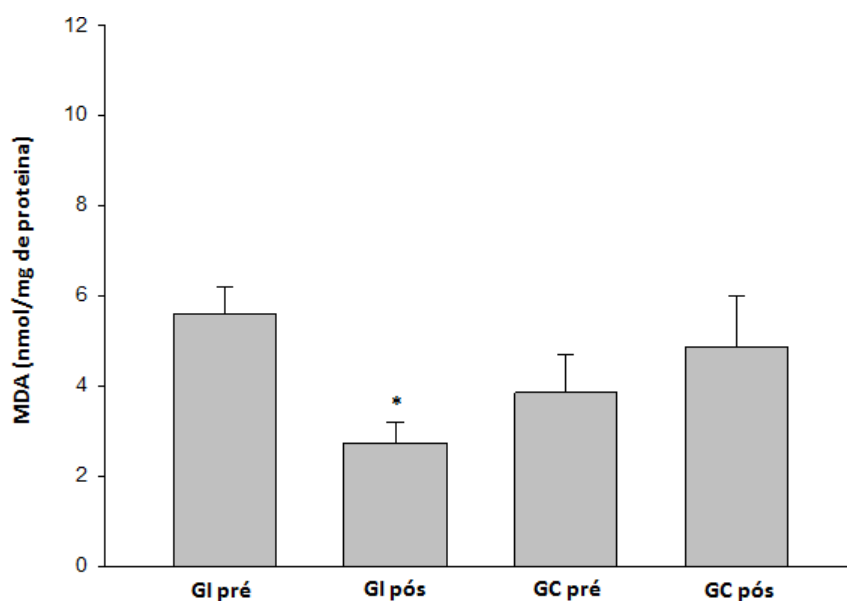
Tabela 4 – Interleucina1 (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF alfa)

| | GI pré | GI pós | GC pré | GC pós | P |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| IL-1 | 3,13±6,64 | 4,87±2,76 | 4,16±3,44 | 3,77±0,82 | 0,709 |
| TNF – alfa | 6,14±2,28 | 4,85±1,10 | 7,98±3,37 | 7,08±4,47 | 0,178 |

Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste One-Way ANOVA para avaliação dos grupos nos diferentes momentos. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

A figura 1 mostra as concentrações de malondialdeído (MDA) analisadas. O GI pré teve média de $5,57 \pm 1,77$ nmol/mg de proteína enquanto o GI pós $2,72 \pm 1,30$ nmol/mg de proteína, podendo-se perceber diminuição significativa, com valor de $p=0,003$. Já no GC houve pequeno aumento quando comparadas as amostra pré e pós, porém sem diferença estatística.

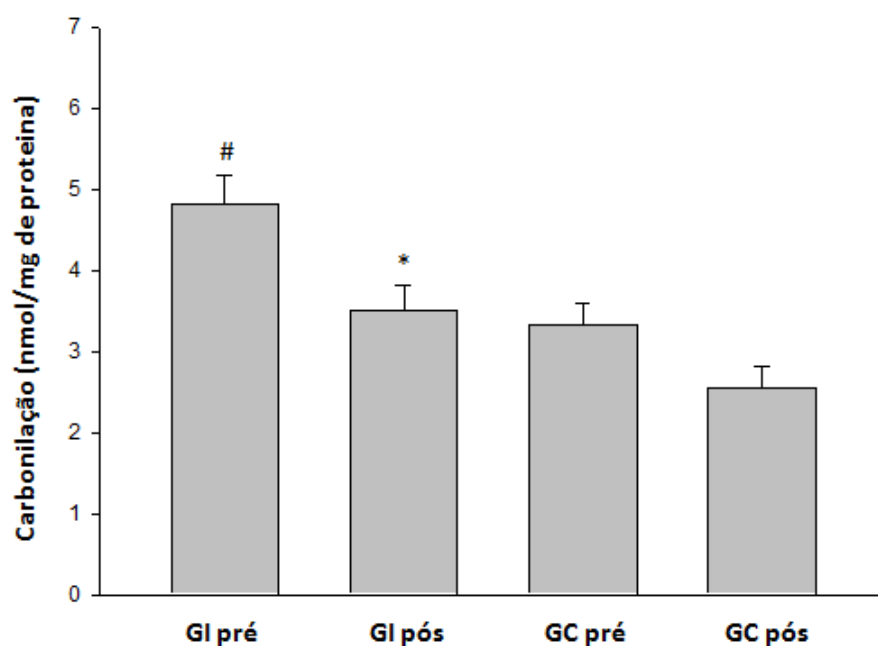
Figura 1 – Malondialdeído – MDA



Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste One-Way ANOVA para avaliação dos grupos nos diferentes momentos. * $p<0,05$ comparando GI pré e pós. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

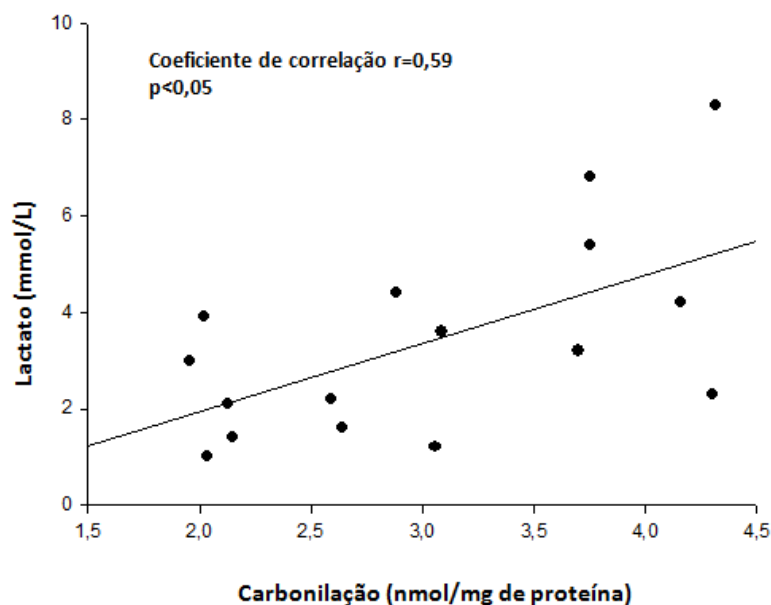
A figura 2 mostra os resultados referentes à carbonilação. Em análise, pode-se observar que a média do GI pré é significativamente maior que todas as outras, apresentando $p<0,05$ em comparação com todos os outros grupos. Desta forma, ao se comparar as médias de GI pré e GI pós, conclui-se que houve diminuição significativa da carbonilação no mesmo grupo após a realização do protocolo de intervenção, mostrando o efeito benéfico do exercício sobre o estresse oxidativo, e consequente melhora no consumo de oxigênio pela mitocôndria. Além disso, houve correlação positiva entre os níveis de lactato e carbonilação. Este resultado mostra que quanto pior a oxigenação tecidual, maiores são os níveis de estresse oxidativo. (Figura 3).

Figura 2 – Carbonilação



Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste One-Way ANOVA para avaliação dos grupos nos diferentes momentos. * $p < 0,05$ comparando GI pré e pós. # $p < 0,05$ comparando ao GI pós e GC pré e pós. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

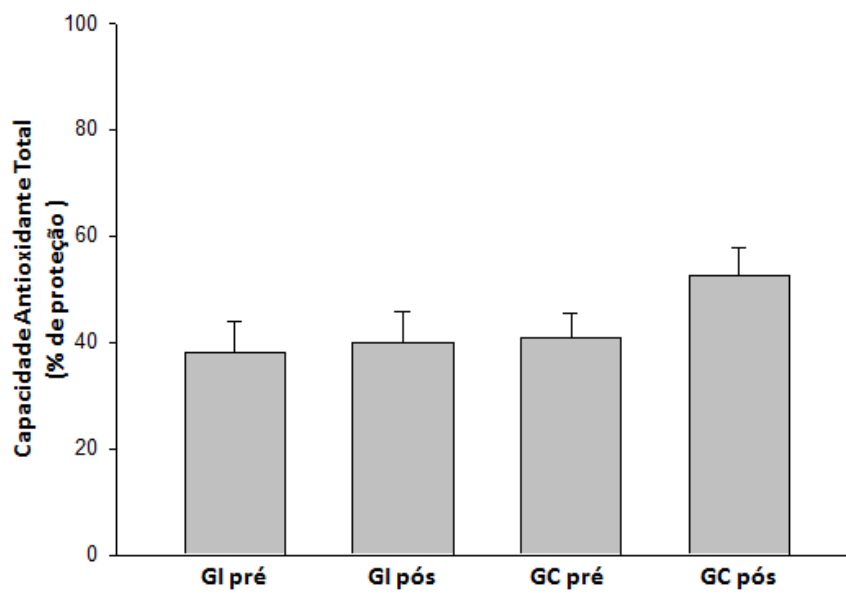
Figura 3 – Correlação entre Lactato e Carbonilação



Foi utilizado o teste Correlação de Pearson.

Os resultados referentes a capacidade antioxidante total (TAP) estão expressos no figura 4, onde pode-se observar que não houve diferença estatística entre os grupos e momentos pré e pós intervenção nesta análise.

Figura 4 – Capacidade Antioxidante Total – TAP



Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste One-Way ANOVA para avaliação dos grupos nos diferentes momentos. GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle

Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da mobilização precoce sobre os biomarcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e força muscular em pacientes críticos com sepse. Para isso, fizeram parte da pesquisa 18 pacientes com sepse e/ou choque séptico, divididos aleatoriamente em GI: 8 e GC: 10. No GI foi aplicado um protocolo de exercícios, composto por cinesioterapia, estimulação elétrica e cicloergômetro, enquanto no GC foi realizado atendimento convencional pelos fisioterapeutas da UTI.

Ao final das análises, foi encontrado aumento de força muscular através da avaliação do MRC no GI pós, porém sem diferença estatística. Além disso, também houve diminuição significativa dos níveis de malondialdeído e carbonilação no grupo GI pós, evidenciando melhora do estresse oxidativo. Já as citocinas pro inflamatórias IL-1 e TNF-alfa não apresentaram diferença estatística nos momentos pré e pós dos grupos.

Pacientes criticamente hospitalizados desenvolvem fraqueza muscular associada ao imobilismo devido ao repouso no leito, aumento da duração da ventilação mecânica invasiva e tempo de internação, o que resulta em déficits funcionais que podem perdurar por anos [20,21].

A sepse é responsável por aproximadamente 12% das admissões nas UTIs e mais de 20% a desenvolvem durante a internação, tendo grandes efeitos imediatos e a longo prazo sobre morbimortalidade [22]. O paciente séptico sofre com piora significativa de domínios físicos e cognitivos durante a internação, além de incapacidade e perda de produtividade após-alta [23]. Desta forma, é importante estudar métodos que diminuam os efeitos negativos da sepse e da imobilização, visando a recuperação e melhor qualidade de vida pós-alta.

A média de idade encontrada nos grupos deste estudo foi similar, porém outras pesquisas encontraram faixa etária próxima de 60 anos em pacientes com sepse, que pode ser justificada pelo aumento da expectativa de vida e avanços tecnológicos. Essa diferença encontrada pode ser decorrente do fato de a amostra ser pequena, ou devido ao perfil do hospital no qual foi realizado o estudo, visto que é referência em trauma, o que justificaria a média de idade menor [23, 24].

Os pacientes com sepse geralmente são graves e ficam sedados por longos períodos. O uso frequente de sedação limita a mobilização, levando a perda progressiva

de força muscular e funcionalidade [25]. É sabido que os efeitos do imobilismo se estabelecem a partir de 48 horas, constituindo perda de 40% na contração muscular, de modo consequente acarreta fraqueza muscular esquelética global, limitando a capacidade de desmame, o que pode aumentar o tempo de internação e repouso, resultando em maior perda de força muscular, o que está associada à dificuldade de realizar atividades de vida diária o momento pós alta. Devido a esses prejuízos sofridos pelos pacientes no período de internação, a qualidade de vida a longo prazo fica afetada, resultando em menor autonomia, como déficits em autocuidado, deambulação e dificuldade de voltar às suas atividades rotineiras [6,26].

A fisioterapia pode usar diferentes técnicas para ajudar estes pacientes a aumentarem a força muscular, melhorar funcionalidade de diminuir o tempo de ventilação mecânica [25]. O uso da mobilização precoce possui fácil aplicabilidade, baixo custo e baixo risco ao paciente e ao profissional. Dentre os efeitos benéficos da utilização da técnica podemos citar a diminuição da perda de força muscular periférica, sendo esse o efeito mais perceptível, melhora pressão inspiratória máxima, redução do período de internação e proporciona melhor funcionalidade pós-alta. Tais dados são encontrados na literatura abordando pacientes críticos de forma ampla, no entanto, o tema relacionado à sepse ainda é escasso no domínio de pesquisas [27].

A identificação precoce da fraqueza muscular, com intervenção imediata, é necessária para prevenir e minimizar os problemas inerentes a ela. Desta forma, preservar a força muscular do paciente crítico deve ser uma preocupação dentro da UTI, visando recuperação mais rápida, com menos complicações e melhor qualidade de vida a médio e longo prazo.

Uma forma de avaliar a fraqueza adquirida é por meio da escala *Medical Research Council* (MRC), que é amplamente utilizada para avaliar fraqueza muscular de pacientes críticos e tem excelente confiabilidade entre avaliadores [28]. É um instrumento simples que utiliza a avaliação de seis movimentos de membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), e a força é graduada entre zero (plegia) a cinco pontos (força normal) [29].

Todos valores de MRC iniciais foram iguais a zero devido à sedação. Ao final, pudemos observar pequeno ganho de força maior no GI, porém sem diferença estatística. Essa ausência de diferença estatística pode ser justificada pelo pequeno

número de participantes no estudo. Podemos relacionar os resultados encontrados com o que vem sendo encontrado na literatura, onde pacientes que realizaram protocolos de mobilização precoce apresentam manutenção ou menor perda de força muscular [6, 23].

O programa de exercícios foi iniciado em até 48h após a abertura do protocolo de sepse, e incluía além de fisioterapia convencional, cicloergômetro e eletroestimulação. Estudo parecido realizado por Kayambu, et al., (2015) também apresentou maior escore de MRC nos pacientes que receberam exercícios precoces, encontrando valores de 51,9 no grupo intervenção e 47,3 no grupo controle [23].

Em estudo piloto que investigou o efeito do exercício precoce em pacientes diagnosticados com sepse ou choque séptico, o grupo intervenção recebeu 30 minutos de exercícios conforme seu nível de cooperação. Como resultado ao final da primeira semana, o grupo controle perdeu 7,2% de massa magra enquanto o grupo intervenção não perdeu nada [22]. Este estudo evidencia o benefício da realização de exercícios precoces mesmo em pacientes graves, mostrando a preservação do músculo.

Revisão sistemática realizada em 2013, analisou o uso de eletroestimulação na prevenção de perda de força e massa muscular em pacientes críticos e mostrou manutenção e ganho de força nos grupos intervenção [30]. Outro estudo que avaliou utilização de cicloergômetro passivo em pacientes críticos também teve como resultado maior MRC no grupo que recebeu o tratamento [31]. Esses dados corroboram o presente estudo, evidenciando como protocolos de exercícios variados e de baixo custo podem resultar em desfechos positivos aos pacientes.

Contraopondo estes dados, estudo realizado em 2018 por Ahn et al. também realizou reabilitação precoce em pacientes com sepse, entretanto, os autores não encontraram efeitos estatisticamente significativos sobre o estado funcional desses indivíduos durante a internação e após seis meses da alta hospitalar, comparado ao grupo controle. No entanto, o grupo intervenção apresentou melhora significativamente maior no quesito qualidade de vida durante a hospitalização. Para análise foram usadas escalas Índice Modificado Barthel e Medida de Independência Funcional (MIF) [32].

Nosso estudo acompanhou os níveis de lactato durante o período de coleta e o GI apresentou média de valor inicial maior que o GC, porém sem diferença estatística.

O aumento do lactato no quadro inicial destes pacientes é resultado do fornecimento inadequado de oxigênio devido à hipoperfusão tissular. Ainda se tratando da gravidade dos pacientes, também analisamos a concentração de procalcitonina durante o mesmo período, e foi observado que os valores iniciais foram maiores no GI, porém sem diferença estatística. Considerando que a lactatemia reflete a gravidade dos pacientes sépticos, e tem valor prognóstico bem estabelecido e que a procalcitonina tem sido proposta como um biomarcador específico de infecções bacterianas, sendo usada como preditor de sepse e podendo ser relacionada com a gravidade da doença, pode-se dizer que o GI foi composto por pacientes mais graves e, ainda assim, apresentou menores níveis e estresse oxidativo e maior preservação de força muscular ao final da intervenção, evidenciando o benefício da mobilização precoce. No entanto, pode ser um pouco cedo para afirmarmos isso, uma vez que a amostra de pacientes é pequena [2,33,34,35,36].

O paciente séptico apresenta alterações metabólicas decorrentes de substâncias liberadas pelas bactérias ou pelo organismo para combater o agente agressor na infecção. Entre essas substâncias, encontram-se as citocinas inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), que através de diversas reações metabólicas levam à degradação do músculo esquelético e prejuízo em sua síntese. O aumento do TNF-alfa está intimamente relacionado com o desenvolvimento da caquexia, através de disfunção endotelial, que leva à apoptose de miócitos, redução da massa muscular esquelética, fraqueza e miopatia [4,5,37].

Há hipóteses de que a prevenção ou diminuição da liberação de citocinas inflamatórias podem inibir as alterações musculares esqueléticas na sepse. Estudo de Kayambu, Boots, Paratz (2015) que também realizou protocolo de mobilização precoce em pacientes com sepse, teve como resultado aumento significativo na interleucina-10, uma citocina anti-inflamatória [5,23]. O presente estudo analisou IL-1 e TNF-alfa nos dois grupos no período pré e pós intervenção, porém não houve diferença significativa. Talvez esse resultado seja devido ao curto período de intervenção, que provavelmente não tenha sido suficiente para alterar a produção das citocinas.

A resposta inflamatória promove a produção de espécies reativas de oxigênio, os radicais livres, que são capazes de iniciar peroxidação lipídica e uma cadeia de

eventos que levam danos à membrana celular, lesão tecidual e comprometimento funcional [38]. O estresse oxidativo é definido como alteração entre o equilíbrio pró-oxidante e antioxidante, que resulta em lesão celular por oxidação de proteínas, lipídios e DNA [39]. Os radicais livres podem adentrar a circulação e mediar as respostas inflamatórias sistêmicas, que em conjunto com as condições clínicas dos pacientes, promovem a proteólise muscular, resultando na miopatia induzida pela sepse [5].

O presente estudo avaliou os níveis de estresse oxidativo nos dois grupos antes e após a realização do protocolo de mobilização, visando encontrar quais mudanças os exercícios poderiam ter nesse contexto. Desta forma, usamos como variáveis as concentrações de malondialdeído (MDA), a carbonilação e a capacidade antioxidante total (TAP).

Foi interessante observar que os valores de MDA e carbonilação do grupo GI pré são significativamente maiores que os demais e pode-se relacionar isso com a maior gravidade desses pacientes. Ainda assim, os níveis de MDA e carbonilação diminuíram significativamente no GI, quando comparados os momentos pré e pós realização do protocolo de exercícios, mostrando que o programa de mobilização precoce teve influência positiva no estresse oxidativo.

A realização de exercícios extenuantes leva à produção de radicais livres, resultando em danos celulares. Porém, em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que um programa de treinamento produz baixas quantidades de radicais, e eles podem induzir respostas adaptativas no organismo, que são capazes de resistir às situações onde haja aumentos dos radicais livres [40]. Essa adaptação do organismo pode justificar a redução do estresse oxidativo após a realização do protocolo de exercícios, o qual foi aplicado durante 7 dias e aplicava aproximadamente 1 hora de atividades nos pacientes.

A redução dos níveis de carbonilação e malondialdeído encontrados neste estudo corrobora com o que tem sido publicado na literatura sobre exercícios e estresse oxidativo. Pesquisas mostram que exercício físico crônico moderado produz adaptações metabólicas que reduzem o estresse oxidativo, como por exemplo, aumento na expressão e atividade das enzimas antioxidantes, tanto em pessoas saudáveis, como naquelas com algum tipo de doença. Isso ocorre, pois, em condições fisiológicas normais, a produção de radicais livres é contrabalanceada por substâncias antioxidantes, neutralizando sua ação e favorecendo o reestabelecimento do equilíbrio pró-

antioxidante [41]. De acordo com esses estudos e os resultados encontrados em nossa pesquisa, fica evidente a importância da aplicação de protocolos de mobilização precoce em pacientes sépticos, uma vez que são recursos acessíveis e de fácil aplicabilidade e que geram benefícios.

Comparando o efeito de três intensidades de exercício físico (baixa, moderada e alta) entre triatletas e indivíduos não treinados, foi encontrado aumento da capacidade antioxidante total nos dois grupos após o exercício físico. Foi sugerido que o aumento da capacidade antioxidante total, aliado a maior concentração do ácido úrico plasmático, de vitaminas e outros antioxidantes, tenha evitado o dano oxidativo induzido pelo exercício físico [42,43]. O presente estudo não encontrou diferença quanto ao TAP e relacionamos isto ao fato de que os exercícios aplicados não foram por tempo suficiente para resultar nessa adaptação do organismo dos pacientes, visto que foram apenas 7 dias de tratamento, assim como a mobilização aplicada não é um exercício tão intenso para elevar a capacidade antioxidante.

A hiperlactemia na sepse é atribuída ao metabolismo anaeróbico secundário à má perfusão tecidual, ou seja, o fornecimento inadequado de oxigênio para os tecidos [2,33]. Os dados deste estudo permitiram a realização da correlação entre lactato e carbonilação, e o que se observou foi resultado positivo, mostrando que o aumento dos dois foi correspondente. Desta forma, quanto pior a oxigenação do tecido, mais alto o nível do lactato e maior a produção de radicais livres. Assim, associando essa relação com os resultados encontrados, podemos sugerir que o protocolo de exercícios aumentou a capacidade de consumo de oxigênio pela mitocôndria, reduzindo os níveis de MDA e carbonilação, reduzindo a produção de radicais livres, resultando em menor estresse oxidativo.

Estudos que avaliam exercícios e estresse oxidativo em pacientes com sepse ainda são escassos na literatura, dificultando afirmações e discussões neste contexto. Os resultados encontrados nesse estudo foram favoráveis à aplicação de protocolo de mobilização precoce nesses pacientes.

Conclusão

Podemos concluir que a realização do protocolo de mobilização precoce sugerido pelo estudo foi capaz de reduzir os níveis de estresse oxidativo nos pacientes do grupo intervenção, porém teve pouco impacto na força muscular quando comparados aos indivíduos do grupo controle ao final do período de intervenção. Apesar dos resultados positivos encontrados neste estudo, novos estudos com mais participantes são necessários para continuar evidenciando os benefícios da implementação de protocolos de exercícios neste cenário.

Referências

1. M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour, et. al., “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, *JAMA*, vol.315, n.8, pp. 801-810. 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS). Sepse: Um problema de Saúde Pública. 2016.
3. M. Sossdorf, G. P. Otto, K. Menge, R. A. Claus, W. Lösche, B. Kabisch, M. Kohl, U. C. Smolenski, P. Schlattmann, K. Reinhart e J. Winning, “Potential Effect of Physiotherapeutic Treatment on Mortality Rate in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Cohort Analysis,” *Journal of Critical Care*, vol. 28, pp. 954-958, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.06.023>
4. S. Govindan, T. J. Iwashyna, A. Odden, S. A. Flanders e V. Chopra, “Mobilization in Severe Sepsis: An Integrative Review,” *J. Hosp. Med.*, vol. 10, n. 1, pp. 54-59, 2015. <https://doi.org/10.1002/jhm.2281>
5. G. Kayambu, R. J. Boots, J. D. Paratz, “Early Rehabilitation in Sepsis: A Prospective Randomized Controlled Trial Investigating Functional and Physiological Outcomes The i-PERFORM Trial (Protocol Article). *BMC Anesthesiol.*, vol. 11, 2011. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-11-21>
6. S. Cameron, I. Ball, G. Cepinskas, K. Choong, T. J. Doherty, C. G. Ellis, C. M. Martin, T. S. Mele, M. Sharpe, J. K. Shoemaker e D. D. Fraser, “Early Mobilization in the Critical Care Unit: A Review of Adult and Pediatric Literature,” *Journal of Critical Care*, pp. 664-672, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.03.032>
7. F. dos Santos, P. G. B. Mandelli, V. R. Ostrowski, R. Tezza e J. da Silva Dias, “Relação Entre Mobilização Precoce e Tempo de Internação em uma Unidade de Terapia Intensiva,” *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, vol. 6, pp. 1394-07, 2015. <https://doi.org/10.18673/ges.v6i2.22475>

8. L. J. Santos, “Efeitos da Mobilização Precoce na Morfologia Muscular de Pacientes Críticos em Ventilação Mecânica Invasiva na Unidade de Terapia Intensiva,” em Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2015, p. 126.
9. A. S. Machado, R. D. Nunes e A. A. B. Rezende, “Intervenções Fisioterapêuticas para Mobilizar Precocemente os Pacientes Internados em Unidade de Terapia Intensiva: Estudo de Revisão,” *Revista Amazônia Science & Health*, vol. 4, n. 2, pp. 41-46, Abr/Jun 2016. <https://doi.org/10.18606/2318-1419/amazonia.sci.health.v4n2p41-46>
10. C. K. B. Ferrari, “Capacidade Antioxidante Total (CAT) em Estudos Clínicos, Experimentais e Nutricionais,” *J. Health Sci Inst.*, vol. 28, n. 4, pp. 307-310, 2010.
11. R. A. G. Barbosa, M. J. C, Carmona. “Avaliação da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.” *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 6, p. 689-699, nov/dez. 2002. *Anestesiologia*, v. 52, n. 6, p. 689– 699, 2002. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000600005>
12. L. A. Ferreira, L. S. Matsubara, “Radicais Livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo”. *Rev. Ass Med Brasil*, vol.45, n.1, PP. 61-69, 1997. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>
13. G. Aldini, K. J. Yeum, E. Niki, “Biomarkers for Antioxidant Defense and Oxidative Damage.” [s.l.] Wiley, 2011. <https://doi.org/10.1002/9780813814438>
14. L. Hadjinikolau, ET AL. “Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation levels following coronary artery bypass surgery: a complex response”. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 23, n. 969–975, 2003. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00115-5)

15. I. Pechan, et al., “Antioxidant status of patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting”. *Bratislava Medical Journal*, v. 105, p. 45–50, 2004.
16. T. A. Valerio, A. C. Cancelier, L. Constantino, F. Petronilho, C. Ritter e F. Dal-Pizzol, “Marcadores Inflamatórios e Oxidativos em Sangue de Cordão Umbilical como Preditores de Gravidade em Sepsis Neonatal,” *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 24, n. 1, pp. 30-34, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000100005>
17. G. Beretta, G. Aldini, R. M. Facino, R. M. Russell, N.I. Krinsky, K.J. Yeum., “Total antioxidant performance: a validated fluorescence assay for the measurement of plasma oxidizability”. *Analytical biochemistry*. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Validation Studies]. 2006 Jul 15;354(2):290-8. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.04.001>
18. M. Uchiyama, M. Mihara., “Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test”. *Analytical Biochemistry*. 1978;86(1):271–278. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1)
19. C.S. Mesquita, R. Oliveira, F. Bento, D. Geraldo, J. V. Rodrigues, J. C. Marcos, “Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins”. *Anal Biochem*. 2014;458:69–71. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
20. F.J. Abelha, M.A. Castro, M.N. Landeiro, et al. “Mortalidade e o tempo de internação em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica”. *Rev Bras Anesthesiol*, Vol.56. N.1. 34-35. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942006000100005>
21. J.G. Serrano, C. Ryan, K. Waak, et al. “Early Mobilization in Critically ill Patients: Patients’ Mobilization Level Depends on Health Care Provider’s Profession”. *PM R*, Vol. 3. N.4. 307-313. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.12.022>

22. J. D. Paratz e G. Kayambu, “Early Exercise and Attenuation of Myopathy in the Patient With Sepsis in ICU.” *PhysicalTherapy Reviews*, vol.16,n.1,pp.58-65,2011. <https://doi.org/10.1179/1743288X11Y.0000000002>
23. G. Kayambu, et. al., “Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial”, *Intensive Care Med*, Vol. 41, pp. 865-574, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3763-8>
24. J. A. L. Sales Júnior, et. al., “Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras”, *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 18, n. 1, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100003>
25. A. F. Lago, A. S. Oliveira, H. C. D., et al. “The effects of physical therapy with neuromuscular electrical stimulation in patients with septic shock: Study protocol for a randomized cross-over design”. *Medicine*. Vol. 97. N. 6. 2018. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009736>
26. J. Adler, D. Malone. “Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review.” *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. Vol.23.n.1.5-13. 2012. <https://doi.org/10.1097/01823246-201223010-00002>
27. I. T. Silva, A. A. Oliveira. “Effects Of Early Mobilization In critical Patients In ICU” *C&D- Revista Eletrônica da Fainor*, v.8, n.2, p.41-50. 2015.
28. G. Hermans, et. al., “Interobserver agreement of medical research council sum-core and handgrip strength in the intensive care unit”, *Muscle & Nerve*, v. 45, pp. 18-25, 2012. <https://doi.org/10.1002/mus.22219>
29. A. C. Lima, B. T. Siqueir, F. E. Travassos, et al. “Influência da força da musculatura periférica no sucesso da decanulação.” *Rev Bras Ter Intensiva*. 23(1):56-61. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000100010>
30. N. A. Maffioletti, et. al., “Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review”, *BMC Medicine*, Vol. 11, 2013. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-137>

31. A. S. Machado, et. al. “Efeito do exercício passivo em cicloergômetro na força muscular, tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar em pacientes críticos: ensaio clínico randomizado”, *J Bras Pneumol*, Vol. 43, n. 2, pp. 134-139, 2017. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.7.843>
32. J. Y. Ahn, J. E. Song , H. W. An, et. al. “Effects of Early Exercise Rehabilitation on Functional Recovery in Patients with Severe Sepsis.” *Yonsei Med J*. 59(7): 843-851. 2018. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.7.843>
33. J. Bakker, “Lactate is THE target for early resuscitation in sepsis”, *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 29, n. 2, pp. 124-127, 2017. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170021>
34. R. A. Azevedo, et. al., “Procalcitonina como biomarcador e prognóstico da sepse grave e choque séptico”, *Rev Col Bras Cir*, vol. 39, n. 6, pp. 456-461, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000600003>
35. G. Oliveira, “Procalcitonin: a new tool for early diagnosis and management of sepsis - a case study in intensive care unit”, *RBAC*, vol. 48, n.3, pp.36-40, 2016.
36. F. M. Abril, Y. M. Fandiño, G. H. Amaya, et al. “Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis”. *Infect*. vol.23 n.2.2019. <https://doi.org/10.22354/in.v23i2.769>
37. S. M. R. Zavaris, C.E. Leite, M. G. S. Pires, J. R. de Oliveira, F. B. Nunes, “Marcadores Laboratoriais do Choque Séptico” *Scientia Medica*, vol. 16, n.1, jan/mar. 2006.
38. F. E. Melek, et al. “Oxidative stress and inflammatory response increase during coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation”. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 27, n. 1, p. 61-65. 2012.
39. N. L. Haladin. “Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries”. *Danish Medical Journal*, v. 62, n. 4. 2015.

40. S. Di Meo, G. Napolitano, P. Venditti., “Mediators of Physical Activity Protection Against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage”. *Int J Mol Sci*. Vol 20. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20123024>
41. D. S. Lima, F. A. Voltarelli, K. S. Kietzer. “Verificação de um Biomarcador de Estresse Oxidativo em Atletas de Natação em Período Específico de Treinamento Físico”. *Rev Bras de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, Vol 9, N. 51, 97-104. 2015.
42. L. F. Deresz, A. R. Lazzarotto, W. C. Manfroi, A. Gaya, E. Sprinz, A. R. Oliveira, P. Dall’Ago., “O Estresse Oxidativo e o Exercício Físico em Indivíduos HIV Positivo”. *Rev Bras Med Esporte*. Vol.13, N. 4, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000400013>
43. C. E. Cooper', N. B. J.Vollaard, T. Choueiri, M. T. Wilson., “Exercise, free radicals and oxidative stress”. *Biochim. Soc. Trans.* Vol. 30. 2002. <https://doi.org/10.1042/0300-5127:0300280>

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL POR INCAPAZ/INCONSCIENTE

Considerando a sua condição de responsável legal pelo paciente inconsciente, apresentamos este convite e solicitamos o seu consentimento para que ele(a) participe da pesquisa intitulada “Efeitos da mobilização precoce sobre o estresse oxidativo e resposta inflamatória em pacientes com sepse internados na unidade de terapia intensiva”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Danielle Cristina Alves de Oliveira, aluna do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia e Universidade Federal do Triângulo Mineiro e Carlos Fernando Ronchi, professor da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

Nesta pesquisa nós avaliaremos a relação entre a realização precoce de exercícios em pacientes com sepse (infecção generalizada) com a quantidade sérica de biomarcadores inflamatórios e oxidativos (substâncias que estão no sangue do paciente e são capazes de indicar melhora ou piora do quadro).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Danielle Cristina Alves de Oliveira na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia. No momento em que o paciente se tornar elegível para participar da pesquisa, o responsável será informado e o estudo será devidamente explicado de forma que todas as dúvidas sejam esclarecidas. Os exercícios serão realizados por profissionais habilitados. Além disso, será necessária uma amostra de sangue para realização dos exames laboratoriais, a qual será coletada por profissionais capacitados do setor. Após a apresentação do presente termo, o responsável terá um período de 24 horas para refletir e decidir se concorda com a participação.

Na participação da pessoa sob sua responsabilidade, ela será incluída aleatoriamente, por forma de sorteio, em um dos grupos do estudo, sendo eles: Grupo Intervenção, no qual será realizado um protocolo de mobilização sugerido pelo estudo, envolvendo eletroestimulação, exercícios com cicloergômetro e cinesioterapia; e Grupo Controle no qual será realizada cinesioterapia pelos fisioterapeutas do setor, conforme

rotina de atendimento diário. Os grupos serão acompanhados por dez dias, sendo que no primeiro e no último dia serão coletados 10ml de sangue pela equipe de enfermagem para realização de testes laboratoriais TAP e ELISA, que irão quantificar os biomarcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, respectivamente. Ao término desse período TODOS os pacientes continuarão recebendo os atendimentos normais realizados pelos profissionais do setor.

Em nenhum momento, nem ela nem você serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade dela e a sua serão preservadas. Nem ela nem você terão gastos nem ganhos financeiros por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em ocorrer alterações nos dados vitais durante a realização de algum exercício, mas caso isso ocorra, o atendimento será interrompido e serão tomadas todas as medidas cabíveis para a normalização através de um posicionamento adequado e avaliação da equipe. Se houver qualquer tipo de intercorrência haverá uma equipe treinada para prestação de socorro. Outro possível risco é o de identificação do participante, por este motivo serão utilizados códigos conhecidos apenas pelos pesquisadores e a equipe executora se compromete a manter sigilo absoluto sobre a identidade do paciente.

Os benefícios serão demonstrar as vantagens da mobilização precoce nos pacientes sugeridos e elaborar novos tratamentos para a redução dos prejuízos causados pela sepse.

A qualquer momento, você poderá retirar o seu consentimento para que a pessoa sob sua responsabilidade participe da pesquisa. Garantimos que não haverá coação para que o consentimento seja mantido, nem que haverá prejuízo à pessoa sob sua responsabilidade.

Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos dados da pessoa sob sua responsabilidade, devendo o pesquisador responsável devolver-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por você.

Caso a pessoa sob sua responsabilidade recobre a consciência ou capacidade, ela também poderá retirar o consentimento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o

momento da divulgação dos resultados, ela também é livre para solicitar a retirada dos seus dados, devendo o pesquisador responsável devolver-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por você.

Asseguramos que caso não autorize a participação da pessoa no estudo, ela não sofrerá nenhum dano e/ou prejuízo em seu tratamento.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida a respeito desta pesquisa, você poderá entrar em contato com: Danielle Cristina Alves de Oliveira, pelo telefone (34) 3218-2934 ou no endereço

Rua Benjamin Constant, 1286 - Bairro Aparecida – Universidade Federal de Uberlândia - FAEFI – Sala 3 – Bloco Azul - Uberlândia-MG.

Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu, responsável legal por _____ consinto na sua participação na pesquisa citada acima, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do responsável pelo(a) participante da pesquisa

Anexo 2

DATA: _____

FICHA DE AVALIAÇÃO

| | |
|---------------------------------|--|
| GRUPO | |
| IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA | |
| 1º AMOSTRA | |
| 2º AMOSTRA | |

LEITO: _____

SEXO: _____

IDADE: _____

SAPS III: _____

TEMPO DE SEDAÇÃO:

DIAGNÓTICO CLÍNICO:

DOENÇAS ASSOCIADAS:

MEDICAMENTOS EM USO:

FORÇA MUSCULAR

| | | |
|------------|---------------|--------------|
| | DIA 01 | DIA 7 |
| MRC | | |

| <u>LACTATO</u> | | <u>PROCALCITONINA</u> | |
|----------------|--------------|-----------------------|--------------|
| <u>DATA</u> | <u>VALOR</u> | <u>DATA</u> | <u>VALOR</u> |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

| | DIA 01 | DIA 7 |
|--------------------------------|---------------|--------------|
| Interleucina 6 | | |
| Interleucina 10 | | |
| TNF-α | | |

ESTRESSE OXIDATIVO

| | DIA 01 | DIA 7 |
|------------|---------------|--------------|
| MDA | | |
| TAP | | |

CULTURAS: