Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

2021

Efeitos da fisioterapia com estimulação elétrica neuromuscular nas fases aguda e tardia do choque séptico e sepse. Ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover.

Alessandra Fabiane Lago

Tese de doutorado

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO E DESEMPENHO
FUNCIONAL**

ALESSANDRA FABIANE LAGO

Efeitos da fisioterapia com estimulação elétrica neuromuscular nas fases aguda e tardia do choque séptico e sepse. Ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover.

Versão original

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora pelo programa de Pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional.

Área de concentração: Fisioterapia

Orientadora: Prof. Dr^a Ada Clarice Gastaldi

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Serviço de Biblioteca e Comunicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Lago, Alessandra Fabiane

Efeitos da fisioterapia com estimulação elétrica neuromuscular nas fases aguda e tardia do choque séptico e sepse. Ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover, Ribeirão Preto, 2021.
p.85.

Tese (Doutorado), apresentada à faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP- Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Área de Concentração: Fisioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Ada Clarice Gastaldi

1.Terapia por estimulação elétrica. 2. Fisioterapia. 3. Calorimetria indireta. 4. Choque séptico. 5. Sepse.

Nome: Alessandra Fabiane Lago

Título: Efeitos da fisioterapia com estimulação elétrica neuromuscular nas fases aguda e tardia do choque séptico e sepse. Ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover.

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutora pelo programa de Pós-
graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional.
Área de concentração: Fisioterapia

Aprovado em: __/__/__

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

APOIO RECEBIDO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Dedico este trabalho

A minha família, meu maior e verdadeiro bem!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Meishu-Sama, pela proteção, pelo quem sou, pelas minhas conquistas e insucessos, pois sei que são aprendizados que devem ser enfrentados.

Aos meus pais, José Marcos Lago, que sempre me incentivou a ir além, e Rosângela Garcia que sempre acreditou em mim, mesmo nos momentos de dúvidas e incertezas.

A minha filha, que é o meu eterno aprendizado, minha graduação e pós graduação. Me ensina diariamente a ser uma pessoa melhor e a conquistar meus sonhos.

Agradeço ao meu irmão, minha cunhada e meu sobrinho, que trazem alegria e felicidade em todos os momentos.

A todos os pacientes e familiares que aceitaram a participar deste estudo, mesmo enfrentando uma internação em uma UTI.

A minha orientadora, Prof.^a Dr.^a. Ada Clarice Gastaldi que me aceitou de portas abertas em seu laboratório. Pela sua confiança em mim, pelos seus conselhos, não apenas acadêmicos, mas também conselhos que irei carregar pela minha vida toda. Agradeço também por me permitir realizar meu sonho de fazer o doutorado sanduiche.

Ao prof. Dr. Anibal Basile Filho que desde a minha entrada na UTI, em 2011, vem sendo um grande exemplo profissional e pessoal.

À prof.^a Dr.^a. Carol Hodgson, que me recebeu na Austrália com carinho e gentileza, e me fez perceber quão fascinante é o mundo da pesquisa.

À prof.^a Anamaria Siriani de Oliveira, pela contribuição na metodologia deste trabalho e pelos conselhos na banca de qualificação.

À Dra. Jaciara, pela participação na banca de qualificação e pelo carinho tanto na UTI quanto fora.

Ao Ronaldo Martins, oficial administrativo da UTI que sempre me ajudava com um sorriso e uma piadinha durante coletas na UTI.

À prof.^a Dr.^a. Elaine Caetano que me ajudou desde o início da minha carreira até hoje.

À prof.^a. Dr.^a. Maria Auxiliadora Martins, que muito contribui para o meu aprendizado.

As minhas colegas de profissão na UTI, que me ajudaram a lidar com as coletas em meio ao trabalho.

A toda equipe da UTI, a qual eu tenho muito respeito e admiração por todos. Sempre me ajudavam na coleta, apesar dos inúmeros procedimentos realizados na UTI. Principalmente pela compreensão durante as medidas com a calorimetria, para que nenhuma interferência ocorresse e por muito banhos deixados para o próximo turno para que eu pudesse finalizar o protocolo.

A todos do laboratório LAR que me acolheram e juntos pudemos dividir alegrias e ansiedades.

Ao prof. Dr. João Santana da Silva e seu aluno Cleyson Oliveira por me receber no laboratório de Imunoparasitologia e tentar analisar as células progenitoras endoteliais.

Ao prof. Dr Dimas Covas, coordenador do laboratório do hemocentro- Ribeirão Preto, pela análise das células progenitoras endoteliais e a Fernanda Ursoli Ferreira Melo que com muita educação e paciência fez várias tentativas para quantificar tais células.

Aos meus amigos de infância, da faculdade e da vida pelas alegrias, risadas e apoio durante todos os momentos da minha vida.

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo apoio financeiro.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

"Você não pode esperar construir um mundo melhor sem melhorar os indivíduos. Para esse fim, cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade."

(Marie Curie)

RESUMO

Lago, AF. Efeitos da fisioterapia com estimulação elétrica neuromuscular nas fases aguda e tardia do choque séptico e sepse. Ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover [Tese]. 85p. Programa de Pós Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2021.

Introdução: Pacientes com sepse e imobilismo na unidade de terapia intensiva estão associados à fraqueza muscular, e a mobilização precoce pode amenizá-la. Entretanto, durante choque séptico, a mobilização é muitas vezes postergada devido à gravidade da doença. A estimulação elétrica neuromuscular pode ser uma alternativa para mobilizar esses pacientes precocemente.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar se a estimulação elétrica neuromuscular realizada em pacientes em choque séptico nas primeiras 72 horas do diagnóstico do choque séptico e em pacientes em sepse e choque séptico após as 72 horas do diagnóstico é segura metabolicamente e fisiologicamente. **Materiais e Métodos:** Esta é uma análise de dois ensaios clínicos aleatorizados tipo crossover. Pacientes em choque séptico (dentro das primeiras 72 horas do diagnóstico) e em sepse e choque séptico na fase tardia (após 72 horas de diagnóstico) foram elegíveis. Os pacientes foram submetidos em ordem aleatória ao protocolo de intervenção (posição de decúbito dorsal com elevação de membros inferiores e estimulação elétrica neuromuscular) e controle (posição de decúbito dorsal com elevação de membros inferiores sem a estimulação elétrica neuromuscular). Os pacientes foram alocados no grupo 1 (intervenção e controle) ou grupo 2 (controle e intervenção) com um período de wash-out de 4 a 6 horas. As variáveis metabólicas mensuradas foram o consumo de oxigênio, gasto energético, produção de gás carbônico e quociente respiratório, por intermédio da calorimetria indireta. Já as variáveis fisiológicas foram a pressão arterial média, frequência cardíaca, volume minuto e saturação periférica de oxigênio. **Resultados:** Dezesesseis pacientes foram analisados no estudo do choque séptico agudo e 21 no estudo da sepse e choque séptico na fase tardia. Não houve diferenças significativas entre os valores do consumo de oxigênio na fase aguda do choque séptico quando os protocolos intervenção e controle foram comparados ($186,59 \pm 46,10$; $183,64 \pm 41,39$; $188,97 \pm 44,88$, $p > 0,05$), da mesma forma quando os valores de consumo de oxigênio na fase tardia foram comparados ($224,22 \pm 53,09$; $226,20 \pm 49,64$; $226,79 \pm 58,25$, $p > 0,05$). As demais variáveis metabólicas e fisiológicas seguiram o mesmo padrão, sem diferenças significativas entre os protocolos. Quando variáveis da fase aguda foram comparadas com as variáveis da fase tardia, diferenças significativas foram observadas para o consumo de oxigênio, gasto energético, quociente respiratório e pressão arterial média ($p < 0,05$). **Conclusões:** Como não houve alterações da taxa metabólica e fisiológica durante a estimulação elétrica neuromuscular, seja nas primeiras 72 horas de diagnóstico do choque séptico ou após, a estimulação elétrica pode ser considerada uma intervenção segura no âmbito metabólico e fisiológico, mesmo considerando que estes pacientes apresentam uma demanda metabólica maior durante a fase aguda do choque.

Palavras chaves: Terapia por estimulação elétrica, Fisioterapia, Calorimetria indireta, Choque séptico e Sepse.

ABSTRACT

Lago, AF. Effects of physical therapy with neuromuscular electrical stimulation in the acute and late septic shock patients. Randomised crossover clinical trial. [Thesis]. 85p. Programa de Pós Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2021.

Introduction: Sepsis patients and immobility in the intensive care unit are associated with muscle weakness, and early mobilisation may neutralise it. However, during septic shock, mobilisation is often delayed due to the severity of the disease. Neuromuscular electrical stimulation may be an alternative to mobilise these patients early. **Objective:** This study aims to evaluate whether neuromuscular electrical stimulation performed in septic shock patients within the first 72 hours of diagnosis of septic shock and in patients in sepsis and septic shock after 72 hours of diagnosis is metabolically and physiologically safe. **Materials and Methods:** This is the analysis of two randomised controlled crossover studies. Patients with acute septic shock (within the first 72 hours of diagnosis) and; sepsis and septic shock in the late phase (after 72 hours of diagnosis) were eligible. Patients were submitted in a random order to the intervention protocol (dorsal decubitus position with the lower limbs raised and NMES) and control protocol (dorsal decubitus position with the lower limbs raised without NMES). The patients were allocated in group 1 (intervention and control) or group 2 (control and intervention) with a wash-out period of 4 to 6 hours. The metabolic variables measured were oxygen consumption, energy expenditure, carbon dioxide production and respiratory quotient, using indirect calorimetry. The physiological variables were mean arterial pressure, heart rate, minute volume and peripheral oxygen saturation. **Results:** Sixteen patients were analysed in the acute septic shock study and 21 in the late phase sepsis and septic shock study. There were no significant differences between the oxygen consumption values in the acute phase of septic shock when the intervention and control protocols were compared (186.59 ± 46.10 ; 183.64 ± 41.39 ; 188.97 ± 44.88 , $p > 0.05$), likewise, when the oxygen consumption values in the late phase were compared (224.22 ± 53.09 ; 226.20 ± 49.64 ; 226.79 ± 58.25 , $p > 0.05$). The other metabolic and physiological variables followed the same pattern, without significant differences between the protocols. When acute phase metabolic variables were compared with late-phase variables, significant differences were observed for oxygen consumption, energy expenditure and respiratory quotient ($p < 0.05$). **Conclusions:** As there were no alterations in the metabolic and physiological rate during neuromuscular electrical stimulation, either in the first 72 hours after septic shock diagnosis or after, electrical stimulation can be considered a safe intervention in the metabolic and physiological scope, even considering that these patients present a higher metabolic demand during the acute phase of shock.

Keywords: Electric Stimulation Therapy, Physiotherapy, Indirect Calorimetry, Septic shock; Sepsis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manifestações clínicas da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).....	20
Figura 2. Visão geral do laboratório de calorimetria em 1910 e o calorímetro de cama a direita.....	31
Figura 3. Modelo de um calorímetro acoplado ao ventilador mecânico.....	32
Figura 4. Delineamento do estudo.....	38
Figura 5. Calorímetro acoplado ao ventilador mecânico.....	39
Figura 6. Isolamento de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) com o uso do Ficcol.....	41
Figura 7. Estimulação elétrica neuromuscular no musculo gastrocnêmio. Protocolo intervenção.....	43
Figura 8. Fluxo dos participantes do estudo.....	46
Figura 9. Comparação do consumo de oxigênio entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).....	50
Figura 10. Comparação do gasto energético entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).....	50
Figura 11. Comparação da produção do gás carbônico entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).....	51
Figura 12. Comparação do quociente respiratório entre os protocolos repouso e intervenção ($p<0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação do oxigênio consumido, do gás carbônico produzido, do quociente respiratório e a geração de calor dos três principais substratos.....	33
Tabela 2. Dados demográficos e clínicos dos pacientes.....	48
Tabela 3. Dados metabólicos durante os protocolos.....	49
Tabela 4. Dados fisiológicos durante os protocolos.....	52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

UTI- Unidade de terapia intensiva.

SIRS- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica.

SDMO- Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos.

PIRO- Predisposing, Insult, Response, and Organ dysfunction.

SOFA- Sepsis-related Organ Failure Assessment.

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

PAMPs- Patógenos Associados a Padrões Moleculares.

DAMPs- Padrões Moleculares Associados a Danos.

ATP- Adenosina Trifosfato.

DNA- Ácido Desoxirribonucleico.

TLRs- Receptores de Pedágio.

NOD- Oligomerização Ligante De Nucleotídeos.

RIG-1- Induzíveis a Ácido Retinóico Gene 1.

TNF α - Fatores de Necrose Tumoral Alfa.

IL- Interleucina.

CIVD- Coagulação Intravascular Disseminada.

PAI-1- Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1.

NETs- Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos.

MRC-SS- Medical Research Council Sum Score.

EENM- Estimulação Elétrica Neuromuscular.

SAPS- Simplified Acute Physiology Score.

VO₂- Consumo de oxigênio.

VCO₂- Produção de gás carbônico.

uN₂- Nitrogênio urinário.

Vi- Volume inspirado.

Ve- Volume expirado.

FiO₂- Fração inspirada de oxigênio.

FeO₂- Fração expirada de oxigênio.

FiCO₂- Fração inspirada de gás carbônico.

FeCO₂- Fração expirada de gás carbônico.

QR- Quociente Respiratório.

PEEP- Pressão Expiratória no Final Expiração.

HCFMRP-USP- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

CONSORT- Consolidated Standards of Reporting Trials.

SpO₂- Saturação Periférica de Oxigênio.

PAM- Pressão Arterial Média.

FC- Frequência Cardíaca.

Vm- Volume minuto.

CI- Calorimetria Indireta.

PBMC- células mononucleares de sangue periférico.

IMC- Índice de Massa Corpórea.

VM- Ventilação mecânica.

DP- Desvio Padrão.

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Revisão da Literatura.....	19
2.1. Seps e choque séptico	19
2.2. Fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva	24
2.3. Estimulação Elétrica Neuromuscular	27
2.4. Calorimetria indireta.....	30
3. Objetivos.....	35
3.1. Objetivo primário	35
3.2. Objetivos secundários	35
3.3. Outros objetivos	35
4. Materiais e Métodos	36
4.1. Modelo de estudo	36
4.2. Participantes do estudo e critérios de elegibilidade.....	36
4.3. Recrutamento.....	37
4.4. Randomização e alocação.....	37
4.5. Procedimentos	37
4.6. Desfechos	38
4.6.1. Primários	38
4.6.2. Secundários	38
4.6.3. Outros desfechos	38
4.7. Calorimetria indireta.....	39
4.8. Células Progenitoras Endoteliais	40
4.9. Variáveis fisiológicas	42
4.10. Outros dados coletados	42
4.11. Protocolos	43

4.11.1. Protocolo intervenção	43
4.11.2. Protocolo controle	43
4.11.3. Protocolo repouso	44
4.12. Eventos adversos	44
4.13. Análise estatística	44
5. Resultados.....	45
5.1. Fluxo dos pacientes	45
5.2. Dados demográficos e clínicos	47
5.3. Dados metabólicos.....	48
5.4. Dados fisiológicos	52
5.5. Dados das células progenitoras endoteliais	52
6. Discussão	54
6.1. Limitações	59
6.2. Pontos fortes.....	59
6.3. Recomendações	60
6.4. Implicações para a prática	60
7. Conclusão	62
8. Referências bibliográficas	63
APÊNDICE 1.	74
APÊNDICE 2	77
ANEXO 1	80
ANEXO 2	84
ANEXO 3	85

1. INTRODUÇÃO

Sepse é uma “disfunção orgânica que ameaça a vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção”, e o choque séptico é um “subconjunto da sepse no qual as anomalias circulatórias, celulares e metabólicas subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade” (SEYMOUR et al., 2016; SHANKAR-HARI et al., 2016; SINGER et al., 2016). A sepse, a inflamação persistente, a falência de múltiplos órgãos e o imobilismo são fatores de risco para o desenvolvimento da fraqueza adquirida na UTI (KRESS e HALL, 2014). Esta fraqueza é definida como uma “síndrome de fraqueza generalizada dos membros que se desenvolve enquanto o paciente está gravemente doente e para o qual não há outra explicação alternativa do que a própria doença crítica” (FAN et al., 2014). Os primeiros sinais de fraqueza podem ocorrer já nos primeiros dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (JABER et al., 2011; PUTHUCHEARY et al., 2013).

A mobilização precoce para estes pacientes é uma estratégia para contrabalancear a fraqueza adquirida na UTI, melhorar a funcionalidade, diminuir dias de internação e de ventilação mecânica e até de delirium (MORRIS et al., 2008; SCHWEICKERT et al., 2009; ANEKWE et al., 2020). Porém, a mobilização precoce é limitada quando os pacientes estão impossibilitados a colaborar com os exercícios propostos, devido à sedação, ao nível de consciência comprometido, à fraqueza muscular importante e à gravidade da doença. Para minimizar estas limitações, a estimulação elétrica neuromuscular pode ser uma alternativa válida, pois ela promove contrações musculares, independentemente da colaboração dos pacientes (GEROVASILI et al., 2009; GRUTHER et al., 2010; STEFANOU et al., 2016).

No entanto, o uso da estimulação elétrica em pacientes em choque séptico, com o início precoce, nas primeiras 72 horas de admissão, é frequentemente postergado devido à escassez de trabalhos que asseguram a segurança da aplicação nestes pacientes graves. Sabe-se que além das alterações fisiológicas que ocorrem durante a sepse e o choque séptico, um aumento da demanda metabólica pode ocorrer, principalmente nas primeiras 72 horas do diagnóstico, dificultando assim a indicação e prescrição de exercícios para estes pacientes neste momento. Sendo assim, há a necessidade de estudos que avaliem os efeitos da estimulação elétrica neuromuscular em pacientes em sepse e choque séptico precocemente (dentro das 72 horas do diagnóstico) e tardio (após 72 horas do diagnóstico).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Seps e choque séptico

A seps é considerada uma das mais antigas e difíceis síndromes da medicina. A palavra "sepsis" deriva do grego “σηΐς” que se refere à "decomposição" de matéria animal, vegetal ou orgânica. O primeiro uso de "sepsis" no contexto médico foi em 700 a.C., nos poemas de Homero. Neste uso, o termo "sepsis" deriva diretamente da palavra "sepo" que significa "eu apodreço". O termo também é encontrado nos escritos do grande médico e filósofo Hipócrates (cerca de 400 a.C.) em seu *Corpus Hippocraticum* (GEROULANOS e DOUKA, 2006). Hipócrates alegou que a seps era o processo pelo qual a carne apodrece, onde gera-se ares sujos, e as feridas se deterioram (MAJNO, 1990). Galen, um proeminente médico e filósofo romano da origem grega, posteriormente considerou “sépsis” um evento louvável e necessário para a cura de feridas. A prática de Galen foi dedicada à liberação de sangue e à drenagem de abscessos. Ele foi o primeiro a descrever as feridas cicatrizadas por intenção secundária e também teorizou que a formação de pus (ele o descreveu como "pus louvável") era fundamental para a cura de tecidos feridos. (FUNK, PARRILLO E KUMAR, 2009).

Com a confirmação da teoria dos germes por Semmelweis, Pasteur e outros estudiosos, a seps foi reformulada como uma infecção sistêmica, muitas vezes descrita como "envenenamento do sangue", e a causa seria devido a uma invasão ao hospedeiro por organismos patogênicos que depois se espalham na corrente sanguínea. Entretanto, mesmo com o surgimento de antibióticos de última geração, a teoria dos germes não conseguiu explicar completamente a patogênese da seps. Muitos pacientes com seps morreram apesar da erradicação bem sucedida do patógeno incitador. Assim, os pesquisadores sugeriram que era o hospedeiro, não o germe, que impulsionava a patogênese da seps. (ANGUS e VAN DEREM POLL, 2013).

Em 1992, uma conferência de consenso, patrocinada pelo *American College of Chest Physicians* e pela *Society of Critical Care Medicine*, foi realizada com o intuito de estabelecer mais uniformidade na terminologia da seps. Neste momento estabeleceu-se que Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) era preferível à seps ao descrever uma resposta sistêmica à inflamação, com as manifestações clínicas descritas na figura 1. Em relação ao termo seps, definiu-se como resposta sistêmica à infecção e com as mesmas manifestações clínicas descritas na síndrome da resposta inflamatória sistêmica. O termo Síndrome de

disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) foi estabelecido para indicar a ampla gama de gravidade e a natureza dinâmica desta desordem. Sepses grave foi intitulado para descrever casos em que a sepsis é complicada, e choque séptico como sepsis complicada por uma hipotensão refratária à ressuscitação fluida ou por hiperlactatemia. (BONE, SIBBALD, SPRUNG, 1992; BONE et al., 1992).

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)
Dois ou mais dos seguintes sintomas:
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
Frequência cardíaca $>90/\text{min}$
Frequência respiratória $>20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mm Hg}$
Contagem de glóbulos brancos $>12\,000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de neutrófilos imaturos.

Figura 1. Manifestações clínicas da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).

No entanto, muitos profissionais de saúde consideravam que a definição consensual de 1992 não fornecia uma definição clara de sepsis. Sendo assim, uma nova conferência internacional de definição da sepsis foi realizada em 2001, patrocinada pela *Society of Critical Care Medicine*, *European Society of Intensive Care Medicine*, *American College of Chest Physicians*, *American Thoracic Society* e pela *Surgical Infection Society*. Nesta ocasião, nenhuma evidência foi considerada para suportar qualquer mudança nas definições prévias. Esta falta de evidências serviu para ressaltar o desafio ainda presente naquele momento em relação ao diagnóstico da sepsis para clínicos e pesquisadores. Optou-se então por introduzir o PIRO (*Predisposing, Insult, Response, and Organ dysfunction*), um esquema de classificação para sepsis que estratifica os pacientes com base na Predisposição, a natureza e a extensão da Lesão (no caso de sepsis, infecção), a natureza e a magnitude da Resposta do hospedeiro, e o grau de disfunção Orgânica concomitante (Levy et al. 2003).

Desde então, avanços consideráveis na patologia (mudanças na função dos órgãos, morfologia, biologia celular, bioquímica, imunologia e circulação), no manejo e na epidemiologia da sepsis ocorreram e após uma longa tarefa e reuniões com especialistas, em 2016 foi publicado novas definições e critérios clínicos. Eliminou-se os termos síndrome da sepsis, septicemia e sepsis grave e, em vez disso, definiu-se sepsis como "disfunção orgânica que ameaça a vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção". A disfunção

orgânica passou a ser identificada por intermédio de uma mudança aguda na pontuação total do escore de disfunção orgânica *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) em maior ou igual a dois pontos em consequência da infecção. O choque séptico foi definido como um “subconjunto de sepse no qual as anomalias circulatórias, celulares e metabólicas subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade”, cuja identificação é obtida por manifestações clínicas encontradas na sepse, com hipotensão persistente que requer vasopressores para manter a pressão arterial média maior ou igual ao valor de 65 mm Hg e com um nível sérico de lactato maior que 2 mmol/L (18mg/dL) apesar da reanimação adequada do volume (SEYMOUR et al., 2016; SHANKAR-HARI et al., 2016; SINGER et al., 2016).

Embora a sepse seja reconhecida como um grande problema de saúde global, a incidência precisa da sepse é desconhecida e existem poucos estudos populacionais sobre a doença, especialmente em países de baixa e média renda média. Em 2017 foi estimado a ocorrência de 48,9 milhões de casos e 11 milhões de mortes relacionadas à sepse em todo o mundo, o que representou quase 20% de todas as mortes globais (RUDD et al., 2017). Em unidades de terapia intensiva brasileiras, a prevalência de sepse é de 30% e a taxa de mortalidade hospitalar para pacientes internados em UTI é de 55% (MACHADO et al. 2017). Nos Estados Unidos, a sepse esteve presente em quase 53% das hospitalizações e representou a causa imediata de morte em 35% dos casos (RHEE et al., 2019).

A sepse pode decorrer devido tanto às infecções adquiridas na comunidade quanto nosocomiais. Infecções do sistema respiratório são as mais comuns, seguida por infecções do trato urinário, abdominais ou outras (MACHADO et al. 2017; RHEE et al., 2019; FAY et al., 2020). Os principais fatores de risco associados a mortalidade hospitalar ou na unidade de terapia intensiva, após o diagnóstico de sepse são infecções adquiridas na unidade de terapia intensiva, idade maior de 65 anos, escore de gravidade APACHE IV (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) maior que 64, presença de cirrose e de choque séptico, imunossupressão e malignidades e disfunção orgânica. (DRUMHELLER et al., 2016; VAN VUGHT et al., 2016; FAY et al., 2020).

Uma evolução marcante em relação à patologia molecular e imunologia da sepse vem ocorrendo. Trabalhos vem revelando uma interação complexa e diferenciada entre o agente infeccioso e o hospedeiro, e que juntos produzem manifestações heterogêneas da sepse. Sua patofisiologia inicia-se a partir da resposta inflamatória do hospedeiro ao patógeno, onde ocorre a ativação de células imunes inatas, constituídas principalmente por macrófagos, monócitos, neutrófilos e células natural killer. Isto ocorre através da ligação de patógenos associados a Padrões Moleculares (PAMPs), tais como endotoxinas bacterianas e fungal β -glucans, com

receptores de padrões específicos de reconhecimento sobre estas células. Outra fonte de tal interação são os Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) que são materiais intracelulares ou moléculas liberadas de células hospedeiras por células mortas ou danificadas causadas por infecções, tais como adenosina trifosfato (ATP) e Ácido Desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial. Estas células se ligam a receptores específicos em monócitos e macrófagos, tais como Receptores De Pedágio (TLRs), leptina tipo C receptores, receptores do tipo NOD (Oligomerização Ligante de Nucleotídeos) e receptores tipo RIG-1 (Induzíveis a Ácido Retinóico Gene 1). Isto resulta na ativação das vias de transdução de sinal intracelular que causam a transcrição e liberação de citocinas pró-inflamatórias como Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF α), Interleucina (IL)-1, e IL-6. Além disso, alguns dos receptores de reconhecimento de padrões, como o grupo receptor do tipo NOD, pode agregar em complexos proteicos maiores, chamados inflamassomas, que são envolvidas na produção de importantes citocinas, tais como IL-1 β e IL-18, bem como caspases, envolvidas na programação da morte celular. As citocinas pró-inflamatórias causam ativação e proliferação de leucócitos, ativação do sistema complemento, aumento do número de receptores (*upregulation*) de moléculas de adesão ao endotélio e da expressão de quimiocinas, da produção de fatores teciduais e da indução de reagentes de fase aguda hepática. Na sepse, há um exagero desta resposta imune resultando em danos colaterais e morte das células e tecidos do hospedeiro (HOTCHKISS et al., 2016; GYAWALI et al., 2019)

Além da ativação das vias inflamatórias, como citado acima, uma ativação concomitante das vias homeostáticas pode ocorrer, gerando uma desregulação da homeostase, que pode variar de uma trombocitopenia leve a uma fulminante Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). A etiologia da desregulação da coagulação na sepse é multifatorial. Basicamente, ocorre uma ativação simultânea da coagulação (mediada pelo fator tecidual) e do comprometimento de mecanismos anticoagulantes como consequência da atividade reduzida de vias anticoagulantes endógenas (proteína C ativada, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual). Além destes fatores, a fibrinólise fica prejudicada devido ao aumento da liberação do Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1 (PAI-1). A capacidade de gerar proteína C ativada também fica prejudicada, pelo menos em parte, pela expressão reduzida de dois receptores endoteliais: a trombomodulina e o receptor de proteína C endotelial. Além de todos estes fatores, a formação do trombo é ainda mais facilitada devido a liberação de Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos (NETs) por neutrófilos mortos. Esta formação de trombos pode resultar em hipoperfusão de tecidos, que é ainda mais agravada pela vasodilatação e hipotensão. A oxigenação do tecido consequentemente fica ainda mais prejudicada devido à perda da função

da barreira endotelial (ANGUS e VAN DER POLL, 2013; GYAWALI, RAMAKRISHNA e DHAMOON, 2019).

O endotélio tem uma posição central na orquestração tanto da resposta fisiológica quanto patológica do hospedeiro à infecção, por ser responsável pela regulamentação de permeabilidade celular, coagulação e fluxo sanguíneo vascular (VAN IERSSEL et al. 2014). Uma destruição direta da barreira endotelial e um aumento da quantidade de células endoteliais circulantes tem sido mostrado em pacientes com choque séptico e sepse. A sepse pode induzir a modulação fenotípica do endotélio por um número de mecanismos diferentes. Em alguns casos, os patógenos diretamente infectam células endoteliais intactas. O endotélio responde de maneiras diferentes, de acordo com a natureza do patógeno, genética do hospedeiro, comorbidade subjacente, idade, gênero, e a localização do leito vascular (AIRD, 2003). Células endoteliais podem sofrer mudanças estruturais, incluindo a vacuolização nuclear, edema citoplasmático, fragmentação citoplasmática, desnudação e/ou desprendimento. As mudanças funcionais são mais comuns e incluem mudanças no equilíbrio hemostático, aumento da aderência celular e do tráfico de leucócitos, alteração do tônus vasomotor, perda da função barreira e a morte programada da célula. (AIRD, 2003; HOTCHKISS et al., 2017).

O extravasamento do fluido intravascular para o espaço intersticial decorrente da perda da função da barreira endotelial pode exacerbar o quadro de hipotensão presente na sepse. A hipotensão pode ser decorrente tanto da hipoperfusão, devido à disfunção cardiovascular, quanto da dilatação veno-arterial (induzida por mediadores inflamatórios) e da consequente diminuição do retorno venoso. Todas as alterações citadas acima, podem promover mudanças na hemodinâmica do corpo e em conjunto com trombose microvascular (descrita anteriormente) podem resultar em hipoperfusão de tecidos e órgãos (GYAWALI et al., 2019). Esta hipoperfusão pode gerar seis tipos de disfunção orgânica que predominam na sepse: neurológica (alteração do estado mental), pulmonar (com hipoxemia), cardiovascular (choque), renal (oligúria e/ou aumento da concentração de creatinina), hematológica (diminuição da contagem de plaquetas) e hepática (hiperbilirrubinemia) (HOTCHKISS et al., 2016).

O tratamento da sepse e do choque séptico são considerados emergências médicas. Sendo assim o tratamento e a ressuscitação devem iniciar imediatamente. Em casos de hipoperfusão é indicado a ressuscitação líquida com líquido cristalóide intravenoso. Caso a pressão arterial persista abaixo de 65 mmHg é recomendado o início do uso de vasopressores. Após a estabilização hemodinâmica, a terapia antimicrobiana deve ser iniciada o mais precoce possível, após o reconhecimento do organismo infectante por culturas microbiológicas. A determinação do local de origem da infecção, do foco infeccioso é necessária para iniciar

medidas de controle de origem, ou seja, retirada de dispositivos de acesso intravascular infectados, drenagem de abscessos, entre outros cuidados. Devido à instabilidade hemodinâmica, rebaixamento do nível de consciência ou insuficiência respiratória há a necessidade do uso de ventilação mecânica, sedação e analgesia (RHODES et al., 2016). Nestes casos, o imobilismo é consequentemente imposto aos pacientes, sendo que muitos deles permanecem em repouso no leito por semanas. Porém, a duração do repouso no leito está associada à fraqueza muscular adquirida na UTI, uma complicação que pode prolongar ainda mais a duração da internação na UTI e até aumentar a mortalidade destes pacientes (FAN et al., 2013; HERMANS et al., 2014).

2.2. Fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva

Além de todas as alterações decorrentes da sepse, citadas acima, Olsen em 1892 relatou sobre uma "perda rápida da carne" que ocorre com pacientes sépticos (OSLER, 1910). Em 1977, uma miopatia foi descrita em um paciente com status asmático que recebeu altas doses de hidrocortisona e bloqueador neuromuscular (MACFARLANE e ROSENTHAL, 1977). No final dos anos 70 e início dos anos 80, médicos e neurologistas pontuaram alguns pacientes que desenvolveram fraqueza dos membros e reflexos tendinosos profundos ausentes ou hipotativos, atrofia ou perda de fibras musculares, fasciculações e tetraparesia ou tetraplegia após o evento de sepse (BOLTON et al., 1984,1986). Hoje, esta condição continua sendo uma complicação frequente da sepse e é descrita com fraqueza adquirida na UTI. (VANHOREBEEK, LATRONICO e VAN DEN BERGHE, 2020).

Fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva é definida como “uma síndrome de fraqueza generalizada dos membros que se desenvolve enquanto o paciente está gravemente doente e para o qual não há outra explicação alternativa do que a própria doença crítica” (FAN et al., 2014). Esta fraqueza pode ter origem em um distúrbio neurogênico, i.e., polineuropatia por doenças críticas ou por um distúrbio miogênico, i.e., miopatia de doença crítica” ou uma combinação de ambos, rotulado como "neuromiopatia de doença crítica" (STEVENS et al.,2009). Geralmente a fraqueza se apresenta de forma generalizada, simétrica, afeta os membros (mais proximal do que distal) e a musculatura respiratória, enquanto que os músculos faciais e oculares são preservados. O tônus muscular é quase invariavelmente reduzido, e os reflexos tendinosos profundos podem estar reduzidos ou normais. (VANHOREBEEK, LATRONICO e VAN DEN BERGHE, 2020).

A incidência relatada de fraqueza adquirida na UTI varia de 25 a 100% (KRESS e HALL, 2014; PARRY et al., 2015; DIAZ BALLVE et al., 2017). Esta ampla variação da incidência se deve a heterogeneidade da população estudada, aos fatores de risco, ao momento que foi realizada a avaliação, aos métodos diagnósticos, e a contabilização inconsistente da função muscular e do status funcional geral pré-hospitalar dos pacientes (LATRONICO e BOLTON, 2011; VANHOREBEEK, LATRONICO e VAN DEN BERGHE, 2020). Sendo que em pacientes sépticos a incidência é significativamente maior do que em outros grupos de pacientes (FAN et al., 2014). Sabe-se que o início da fraqueza é precoce, ou seja, ocorre uma perda de força muscular já na primeira semana de admissão na UTI, ou até mesmo dentro de horas, como observado na musculatura diafragmática em pacientes em ventilação mecânica (JABER et al., 2011; PUTHUCHEARY et al., 2013). Como consequência, a fraqueza adquirida na UTI está associada a um desmame tardio da ventilação mecânica, maior tempo de internação hospitalar e na UTI, maiores custos com cuidados de saúde, um risco maior de óbito após um ano da admissão na UTI, incapacidade física e cognitiva que podem persistir por pelo menos cinco anos (IWASHYNA et al., 2010; HERRIDGE et al., 2011; HERMANS et al., 2014).

O diagnóstico da fraqueza adquirida na UTI pode ser realizado por avaliação clínica (mais utilizado) e eletrofisiológica (LATRONICO e GOSSELINK, 2015). A avaliação clínica é realizada por intermédio do teste manual da força muscular, com o uso de sistema de graduação da força muscular de Oxford (0 a 5), em associação com a soma da pontuação da escala *Medical Research Council Sum Score* (MRC-SS). A força muscular pelo MRC-SS é avaliada em 12 grupos musculares, sendo que a pontuação máxima é de 60 e um valor menor que 48 caracteriza a fraqueza muscular adquirida na UTI. No entanto, esta escala vem sendo respeitosamente criticada devido à amplitude desigual de suas opções de resposta. Sendo assim, uma alternativa, com apenas quatro categorias e uma pontuação máxima de 36 foi proposta e vem sendo estudada desde 2012. (VANHOUTTE et al., 2012; LATRONICO e GOSSELINK 2015; PARRY et al., 2015). Outra opção para avaliação clínica é a dinamometria de punho que mensura a força muscular isométrica. Os pontos de corte de 11 kg e 7 kg em homens e mulheres, respectivamente são considerados indicativos de fraqueza muscular adquirida na UTI (LATRONICO e GOSSELINK 2015; PARRY et al., 2015). Em relação a avaliação eletrofisiológica, os métodos mais empregados para avaliação dos nervos periféricos incluem a eletroneuromiografia, estudos de condução nervos e testes de junção neuromuscular (STEVENS et al., 2009).

As causas precisas da fraqueza muscular adquirida na UTI ainda são desconhecidas. Acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos são multifatoriais, complexos e envolvem

alterações funcionais e estruturais tanto muscular quanto nervosa (GARNACHO-MONTERO et al, 2001; HERMANS e VAN DEN BERGHE, 2015). Um desequilíbrio entre a síntese de proteínas musculares e a degradação da proteína muscular pode ser considerado a principal causa de atrofia muscular em pacientes com sepse (SCHEFOLD, BIERBRAUER e WEBER-CARSTENS, 2010; PUTHUCHEARY et al., 2014).

Outro fator que pode justificar a ocorrência desta fraqueza, são as alterações microcirculatórias que ocorrem na sepse, como a vasodilatação e o aumento da permeabilidade. Estas alterações permitem a extravasamento de leucócitos e infiltração nos tecidos, gerando a produção local de citocinas, formação de edema e aumento da distância intercapilar. Estas mudanças consequentemente comprometem a perfusão e fornecimento de oxigênio, causando danos aos músculos e nervos. A hipoperfusão, decorrente da sepse, também pode contribuir para a lesão neuronal, degeneração axonal, e despolarização crônica da membrana dos axônios terminais do neurônio motor (SCHEFOLD, BIERBRAUER e WEBER-CARSTENS, 2010; VANHOREBEEK, LATRONICO e VAN DEN BERGHE, 2020; MANKOWSKI et al, 2021).

O fornecimento insuficiente de oxigênio, decorrente das alterações microcirculatórias, pode também comprometer a produção de energia mitocondrial. A disfunção mitocondrial não só compromete o fornecimento de energia, mas também aumenta a produção de radicais livre e espécies reativas de oxigênio, provocando um ciclo vicioso de macromoléculas e danos às organelas (HERMANS, VAN DEN BERGHE, 2015; VANHOREBEEK, LATRONICO e VAN DEN BERGHE, 2020). Outros fatores, tais como, a inativação dos canais de sódio e o imobilismo também podem contribuir para a diminuição da função muscular. Uma diminuição ou ausência da excitabilidade nervosa faz com que os músculos fiquem inativos e consequentemente ocorre a diminuição da força muscular (GODOY et al., 2015). O imobilismo imposto aos pacientes internados gera uma inatividade muscular, consequentemente esta inatividade é considerada um potente estímulo para a ativação da protease causando uma quebra da proteína muscular e a ativação da via ubiquitina-proteossoma, responsável pela proteólise (KRESS e JESSE, 2014, MANKOWSKI et al., 2021).

Com o intuito de minimizar os efeitos deletérios do repouso no leito, estudos com mobilização precoce com pacientes em UTI vêm mostrando ser uma estratégia factível para diminuir a fraqueza adquirida na UTI, com melhora na funcionalidade na alta hospitalar, menos dias de internação hospitalar e na UTI, mais dias sem ventilação mecânica e diminuição da duração do delírium (MORRIS et al., 2008; SCHWEICKERT et al., 2009; ANEKWE et al., 2020). No entanto, o exercício físico em ambiente de terapia intensiva tem algumas limitações, especialmente em pacientes graves, sedados e com o nível de consciência comprometido que

não podem cooperar e realizar os exercícios (LEDITSCHKE et al., 2012; PATON, LANE, HODGSON, 2018). Uma alternativa a estas limitações para os exercícios realizados em ambiente de terapia intensiva é a Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM), pois ela gera uma contração muscular sem a necessidade de cooperação do paciente (GEROVASILI et al., 2009, ZAYED et al., 2020).

2.3. Estimulação Elétrica Neuromuscular

Estimulação elétrica neuromuscular é uma técnica que consiste em gerar contrações musculares visíveis com dispositivos portáteis conectados a eletrodos de superfície. Esta estimulação, em pacientes ambulatoriais, demonstrou ser eficaz no tratamento de miopatias, pois tem o potencial de preservar a síntese proteica do músculo e prevenir atrofia muscular devido a períodos prolongados de imobilização (GIBSON e SMITH, 1988; MAFFIULETTI, 2010).

Em relação aos pacientes de UTIs, a eficácia deste procedimento ainda é incerta, devido à heterogeneidade dos parâmetros da estimulação elétrica e do momento da aplicação, da gravidade dos pacientes estudados e dos métodos de avaliação (MAFFIULETTI et al., 2013; ZAYED et al., 2020).

Os parâmetros de estimulação variam amplamente entre estudos em terapia intensiva, em termos de músculos estimulados, duração do pulso, frequência de estimulação, intensidade, e duração da sessão de exercício (MAFFIULETTI et al., 2013; PARRY et al., 2013; ZAYED et al., 2020). Além destes fatores, o momento para iniciar a aplicação ainda é incerto. Alguns estudos preconizaram o uso precoce, dentro de uma semana de internação, enquanto outros, o uso tardio, após uma semana ou até mesmo após a recuperação do nível de consciência (BOULETREAU et al., 1987; POULSEN et al., 2011; RODRIGUEZ et al., 2012). Os músculos mais estimulados em UTI são o reto femoral, vasto lateral medial e intermédio, gastrocnêmio e tibial anterior em membros inferiores e bíceps em membros superiores (GEROVASILI et al., 2009; POULSEN et al., 2011; RODRIGUEZ et al., 2012; FOSSAT et al., 2018).

A duração do pulso na estimulação elétrica neuromuscular determina o quanto tempo as cargas elétricas irão passar em um pulso ou ciclo. Este parâmetro é importante para recrutamento de unidades motoras. Quanto maior a duração do pulso, maiores são as unidades motoras recrutadas e menores intensidades são requeridas (SBRUZZI e PLENTZ, 2015). Em casos de maior impedância tecidual, como edema e tecido adiposo, uma maior largura de pulso

faz-se necessária para a contração muscular (PARRY et al., 2013). Em ambiente de terapia intensiva, os estudos demonstraram uma ampla variação deste parâmetro, de 250 a 3000 μ s (BOULETREAU et al., 1987; MEESEN et al., 2010).

Em relação à frequência de pulso, ela representa o número de ondas ou pulsos por segundo. A frequência de pulso está diretamente relacionada à produção de força, ou seja, quanto maior a frequência, maior será força gerada. Porém, frequências muito altas estão diretamente relacionadas à maior fadiga e demanda metabólica. Este parâmetro é estabelecido de acordo com o objetivo de treinamento, ou seja, durante o treinamento de resistência, preconiza-se baixa frequência, enquanto que em treinamento de potência, utiliza-se alta frequência (PARRY et al., 2013; SBRUZZI e PLENTZ, 2015). Os valores utilizados em pacientes críticos variaram desde 1,75Hz a 100Hz (BOULETREAU et al., 1987; RODRIGUEZ et al., 2012).

Outro parâmetro a ser ajustado é a intensidade da corrente elétrica que representa a razão entre a quantidade de energia que atravessa certa secção transversal pelo tempo. Ela está relacionada com a produção de força muscular, ou seja, quanto maior a intensidade, maior a quantidade de unidades motoras recrutadas. O valor da intensidade durante o tratamento varia de acordo com a tolerância do paciente (PARRY et al., 2013; SBRUZZI e PLENTZ, 2015). No entanto, em ambiente de terapia intensiva, muitos pacientes estão sedados e sem nível de consciência adequado para estipular este parâmetro. Sendo assim, é preconizado uma contração muscular visível para ajustar este parâmetro (ROUTSI et al. 2010; RODRIGUEZ et al., 2012; KHO et al., 2015).

Outro fator que contribui para a heterogeneidade dos estudos é a gravidade dos pacientes internados em UTIs. A gravidade destes pacientes pode ser caracterizada tanto pelos diferentes diagnósticos de admissão, quanto pelos diferentes escores de gravidade, i.e. APACHE, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) e SOFA, de cada paciente. Sendo assim, ainda é incerto definir na literatura qual perfil de paciente responde melhor a estimulação elétrica neuromuscular (MAFFIULETTI et al., 2013; PARRY et al., 2013; ZAYED et al., 2020). Em pacientes com diagnóstico inicial de sepse, a estimulação elétrica aumentou a força muscular (RODRIGUEZ et al., 2012). Já em pacientes em choque séptico, uma diminuição importante do volume do quadríceps ocorreu, porém esta redução ocorreu tanto naqueles que receberam estimulação elétrica quanto naqueles que não receberam. No entanto, é interessante ressaltar que este estudo avaliou apenas oito homens. (POULSEN et al., 2011). Em relação à gravidade, pacientes com escores de gravidade maiores, quando eletricamente estimulados, parecem apresentar mais fraqueza, quando avaliados pelo MRC-SS e respondem menos à estimulação

elétrica neuromuscular (ABU-KHABER, ABOUELELA, ABDELKARIM, 2013; SEGERS et al., 2014; GRUNOW et al., 2019).

Os métodos utilizados para avaliar as intervenções também variaram amplamente. Força muscular, foi o desfecho mais utilizado pelos pesquisadores. Rodriguez et al. em 2010 e Routsis et al. em 2012, demonstraram que a estimulação elétrica neuromuscular foi capaz de aumentar a força muscular em pacientes críticos (ROUTSI et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2012). Enquanto que Abu-Khaber et al. em 2013 e Fossat et al., em 2018, comparam a estimulação elétrica neuromuscular com cuidados usuais e nenhuma diferença foi encontrada em relação a força muscular. No primeiro estudo um aumento de força muscular foi obtido no vigésimo primeiro dia, porém não sustentado no vigésimo oitavo. Já no segundo estudo, vinte e cinco por cento dos pacientes tinham uma pontuação MRC-SS superior a 58 na alta da UTI. A pontuação mais alta é de 60 pontos, o que sugere que um efeito teto poderia ter impedido a detecção de diferenças entre grupos. Os autores ainda pontuaram que força muscular pode não ser a melhor ferramenta para avaliação destes pacientes (ABU-KHABER, ABOUELELA, ABDELKARIM, 2013; FOSSAT et al., 2018)

Sendo assim, medidas de espessura muscular através da tomografia computadorizada e ultrassom podem ser uma alternativa de avaliação. O diâmetro seccional transverso, medido por ultrassonografia muscular, foi melhor preservado nos pacientes que receberam a estimulação elétrica neuromuscular (GEROVASILI et al., 2009; GRUTHER et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2012; DIRKS et al., 2015). Já as medidas realizadas por tomografia computadorizada, os dados ainda são conflitantes, com dados positivos e negativos em relação a preservação da massa muscular (POULSEN et al., 2011; HIROSE et al., 2013).

Além dos efeitos de força e preservação de massa, a estimulação elétrica neuromuscular também é capaz de produzir um aumento da microcirculação no local estimulado (GEROVASILI et al., 2009; ANGELOPOULOS et al., 2013). Como a microcirculação está intimamente relacionada a função endotelial, Stefanou et al. em 2016 conseguiram demonstrar um aumento na quantidade das células progenitoras endoteliais, quando o músculo era estimulado eletricamente. Sabe-se que tais células são consideradas um potencial índice de restauração do endotélio em pacientes internados em UTI os quais geralmente apresentam durante a internação alterações microcirculatórias e perda da função da barreira endotelial (STEFANOU et al., 2016).

Outro parâmetro com necessidade de avaliação são as alterações metabólicas perante à estimulação elétrica neuromuscular. Esta avaliação faz-se necessária principalmente em pacientes em sepse e choque séptico. Estes pacientes cursam com uma resposta cardiovascular

hiperdinâmica devido à resposta excessiva perante as infecções. Sendo assim, a depender da fase da doença, pode ocorrer um aumento do gasto energético e também do consumo de oxigênio. Para a mensuração destas variáveis é necessário a calorimetria indireta (CUTHBERTSON et al., 1942; KREYMANN et al., 1993; ISRAFILOV e KIR, 2020).

2.4. Calorimetria indireta

Para garantir a homeostasia das funções fisiológicas, o corpo humano gera continuamente energia pelo metabolismo oxidativo. Esta energia é utilizada para manter os gradientes químicos e eletroquímicos através das membranas celulares, para a biossíntese de macromoléculas e para contração muscular (SCHUTZ, 1995). A Calorimetria indireta mensura a quantidade de calor gerado indiretamente pelo organismo, ao oxidar os substratos básicos (carboidratos, proteínas e lipídios). Estes substratos são oxidados e convertidos em gás carbônico, água e calor, na presença do oxigênio (FERRANNINI, 1988; HAUGEN, CHAN E LI, 2007).

Lavoisier, foi o primeiro a descrever experimentalmente o conceito da calorimetria indireta. Nesta ocasião, um pequeno animal foi colocado em uma câmara fechada coberta por gelo com o intuito de avaliar o calor dissipado pelo animal dentro da câmara a partir da quantidade de gelo derretido (SCHUTZ, 1995). Em 1910, Benedict e Carpenter publicaram pela primeira vez seus estudos sobre calorimetria em seres humanos em um sistema sofisticado para época em um grande laboratório (Figura 2). Na mesma década, outros estudos foram publicados com calorimetria indireta em pacientes doentes. Abbott descreveu o gasto energético basal em pacientes com policitemia com esplenomegalia e em hipo e hipertireoidismo (ABBOTT, 1918; ABBOTT, 1921). Somente a partir da década de 80, o calorímetro passou a ser utilizado em ambiente de terapia intensiva (BASILE-FILHO et al., 2003).

Figura 2. Visão geral do laboratório de calorimetria em 1910 e o calorímetro de cama a direita.

O calorímetro é um equipamento portátil, não invasivo o qual analisa a quantidade de calor gerado de acordo com o substrato utilizado. Este aparelho permite medir o gasto energético tanto em pacientes ventilados mecanicamente quanto em pacientes que respiram espontaneamente. Em pacientes ventilados mecanicamente, os gases inspirado e expirado são captados por um circuito conectado ao ventilador que capta "respiração por respiração" ou por mistura de análises da câmara (Figura 3).

Figura 3. Modelo de um calorímetro acoplado ao ventilador mecânico.

A partir dos gases inspirados e expirados, a taxa metabólica é estimada pelo consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico (FERRANNINI, 1988). A partir desses parâmetros, são obtidos o coeficiente respiratório e o gasto energético através da equação de Weir abaixo (WEIR, 1949).

$$\text{Gasto energético (Kcal/d)} = [(\text{VO}_2 \times 3,941) + (\text{VCO}_2 \times 1,11) + (\text{uN}_2 \times 2,17)] \times 1440$$

Sendo,

VO₂- Consumo de oxigênio.

VCO₂- Produção de gás carbônico.

uN₂- Nitrogênio urinário.

Em uma situação ideal, o consumo de oxigênio (quantidade de oxigênio utilizado pelo corpo) e a produção de gás carbônico (quantidade de gás carbônico produzido pelas células) são calculados pela mensuração da diferença entre o volume de ar inspirado e expirado, multiplicado pela concentração do conteúdo (HAUGEN, CHAN E LI, 2007).

$$\text{VO}_2 = \text{Vi}(\text{FiO}_2) - \text{Ve}(\text{FeO}_2)$$

$$\text{VCO}_2 = \text{Ve}(\text{FeCO}_2) - \text{Vi}(\text{FiCO}_2)$$

Sendo,

Vi- Volume inspirado

Ve- Volume expirado

FiO₂- Fração inspirada de oxigênio

FeO₂- Fração expirada de oxigênio

FiCO₂- Fração inspirada de gás carbônico

FeCO₂- Fração expirada de gás carbônico

O Quociente Respiratório (QR) é definido pela razão entre a produção de gás carbônico e consumo de oxigênio e reflete o substrato utilizado (Tabela 1)

$$QR = VCO_2 / VO_2$$

Tabela 1. Comparação do oxigênio consumido, do gás carbônico produzido, do quociente respiratório e a geração de calor dos três principais substratos.

Substrato	Oxigênio consumido	Gás carbônico produzido	Quociente respiratório	Calor produzido por g oxidado (Kcal)
Glicose	0,746	0,746	1	3,75
Lípídeo	2,029	1,430	0,69	9,30
Proteína	0,966	0,782	0,81	4,30

Valores fisiológicos do quociente respiratório, em seres humanos, variam de 0,67 a 1,2. Quando estes valores estão fora desta variação, a qualidade da mensuração deve ser questionada. Os fatores que prejudicam a acurácia da mensuração são vazamentos no circuito respiratório (drenos torácicos com fístulas, escape aéreo pelo *cuff* do tubo endotraqueal), agitação ou dor durante as medidas, procedimentos que interferem na troca gasosa, como a hemodiálise (HAUGEN, CHAN E LI, 2007). A fração inspirada de oxigênio deve estar abaixo de 60%, pressão de platô abaixo de 40 cmH₂O e a Pressão Expiratória no Final Expiração (PEEP) menor que 20 cmH₂O. No momento da calibração, deve-se evitar a circulação de pessoas para não comprometer a pressão barométrica medida pelo calorímetro. A calibração deve ser realizada antes da utilização do aparelho e realizada com gás a 95% de oxigênio e 5% de gás carbônico (BASILE-FILHO et al., 2003).

O uso da calorimetria indireta é considerado como padrão ouro para a mensuração do gasto energético, e é recomendado pela *Society of Critical Care Medicine* e pela *American*

Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A obtenção do gasto energético para a terapia nutricional é um dos principais pilares de tratamentos para os pacientes internados em UTI (MCCLAVE et al., 2016). No entanto, a obtenção dos dados metabólicos não é apenas indicada para o tratamento nutricional. O estudo metabólico em pacientes críticos pode auxiliar na compreensão do curso natural das doenças e consequentemente no tratamento. As mudanças metabólicas podem ser traduzidas em informações clínicas cruciais a evolução clínica dos pacientes (RATTANACHAIWONG e SINGER, 2019). Medidas longitudinais do gasto energético durante determinada doença podem ser monitoradas através do calorímetro antes mesmo de ocorrer uma melhora ou piora do quadro, ou seja, pode antecipar as mudanças clínicas ou até mesmo o prognóstico pela interpretação dos resultados (BERGER et al., 2019). Aumento dos valores de gasto energético, em pacientes críticos, está correlacionado a um aumento da proteína C reativa, que é considerado um biomarcador inflamatório (HICKMANN et al., 2014).

Cuthbertson em 1942 propôs que as respostas metabólicas pós choque traumático podem ser divididas em dois momentos, as fases *ebb* e *flow*. A fase *ebb* ocorre imediatamente após o início da doença ou lesão (1º ao 2º dia), neste momento há uma diminuição do metabolismo. Já na fase *flow*, após as (3º ao 10º dia), ocorre um aumento do metabolismo, sendo que o grau de aumento do metabolismo está relacionado com a gravidade da lesão. Após o pico do aumento do metabolismo ocorre posteriormente um declínio gradual das taxas metabólicas (CUTHBERTSON, 1942). Outros estudos suportaram a teoria de Cuthbertson e também demonstraram que durante o choque séptico e sepse há um aumento da taxa metabólica, e este aumento foi maior durante a fase aguda da doença (KREYMANN et al., 1993; ISRAFILOV e KIR, 2020).

Tendo em vista as alterações que ocorrem em pacientes em sepse e choque séptico, faz-se necessário fazer o acompanhamento metabólico durante intervenções de fisioterapia para o conhecimento das respostas esperadas perante as intervenções. Até o presente momento, a literatura nos oferece dados metabólicos em apenas pacientes críticos em geral, sem enfoque para o grupo séptico e choque séptico. Sabe-se que durante a execução de exercícios ativos em pacientes em UTI ocorre um aumento do consumo de oxigênio em uma proporção maior do que em pessoas saudáveis (HICKMANN et al., 2014), e uma demanda metabólica maior do que a execução de exercícios passivos (COLLINGS e CUSACK, 2015).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo é avaliar se a estimulação elétrica neuromuscular realizada em pacientes em choque séptico nas primeiras 72 horas do diagnóstico do choque séptico e em pacientes em sepse e choque séptico após as 72 horas do diagnóstico é segura do ponto de vista metabólico.

3.2. Objetivos secundários

Comparar as respostas metabólicas do choque séptico na fase aguda (nas primeiras 72 horas do diagnóstico) com a fase tardia da sepse e choque séptico (após as 72 horas do diagnóstico).

3.3. Outros objetivos

Quantificar a mobilização das células progenitoras endoteliais durante os protocolos intervenção e controle.

Avaliar as respostas fisiológicas durante os protocolos intervenção e controle.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Modelo de estudo

Dois estudos randomizados controlados estilo *crossover* foram analisados (Registro de ensaio: NCT03193164; NCT03815994. Registrados em 5 de junho de 2017 e 13 de novembro de 2018, <https://clinicaltrials.gov/>). A coleta de dados foi realizada na UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de novembro de 2018 a janeiro de 2020.

Este estudo seguiu as recomendações CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) com extensão para ensaios crossover randomizados (MOHER et al., 2010; DWAN et al., 2019) e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCFMRP-USP. Número do Parecer: 1.908.119 (ver anexo 1).

4.2. Participantes do estudo e critérios de elegibilidade

Pacientes em choque séptico na fase aguda (nas primeiras 72 horas de diagnóstico) e; pacientes em sepse e choque séptico na fase tardia (após 72 horas de diagnóstico), foram considerados elegíveis para o estudo. O diagnóstico de sepse e choque séptico foi de acordo com a definição de consenso internacional de choque séptico (SEYMOUR et al., 2016; SHANKAR-HARI et al., 2016; SINGER et al., 2016). Os pacientes em choque séptico tinham que estar estáveis do ponto de vista hemodinâmico, através de ressuscitação de fluidos, drogas vasoativas e ventilação mecânica.

Os critérios de exclusão foram pacientes com idade igual ou inferior a 85 anos, gestantes, morte cerebral, doenças neuromusculares ou uso de bloqueador neuromuscular nas últimas 24 horas.

As contraindicações para o uso de eletro estimulação neuromuscular incluíram fraturas, queimaduras, lesões cutâneas, doenças de comprometimento vascular sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, doença tromboembólica, trombose venosa profunda (que não foi terapeuticamente anticoagulada por mais de 36 horas), amputações de membros inferiores, marca-passo cardíaco, trombocitopenia inferior a 20.000/mm³, índice de massa corporal superior a 35 kg/m², edema de extremidade inferior importante, agitação e/ou sinais de dor durante a estimulação elétrica.

As contraindicações para iniciar ou continuar o procedimento da estimulação elétrica neuromuscular incluíram: pressão arterial média inferior a 65 mm Hg, uso de vasopressor >50% da dose máxima (dopamina maior que 12,5mg/kg por minuto; vasopressina maior que 0,02 U/min e norepinefrina maior que 1mg/kg por minuto), frequência cardíaca menor que 50 ou maior que 140 bpm, arritmias com consequências hemodinâmicas, isquemia miocárdica, temperatura menor que 34°C ou maior que 39°C, pressão intracraniana maior que 20 cmH₂O, diminuição em 10% de Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂) do valor basal, ou queda abaixo de 88% por mais de 1 minuto.

Contraindicações à calorimetria indireta: a necessidade de FiO₂ maior que 0,6, presença de tubos torácicos e PEEP maior que 20 cmH₂O.

4.3. Recrutamento

Pacientes com diagnóstico de choque séptico durante as primeiras 72 horas do diagnóstico e, pacientes em choque séptico e sepse após 72 horas do diagnóstico foram recrutados na unidade de terapia intensiva. Uma declaração explicativa foi dada, e o consentimento por escrito era obtido. Quando os familiares dos pacientes aceitavam o convite para participar do estudo, era solicitado a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1).

4.4. Randomização e alocação

Após a avaliação da elegibilidade dos pacientes, um enfermeiro que não estava envolvido com a avaliação e intervenção alocava aleatoriamente os participantes em 1 dos dois grupos por meio de randomização simples (números aleatórios gerados pelo computador).

A sequência de alocação foi ocultada através de envelopes sequenciais numerados opacos. Após esta etapa, abria-se o envelope e iniciava-se o protocolo.

4.5. Procedimentos

Os pacientes foram submetidos em ordem aleatória ao protocolo de intervenção (posição em decúbito dorsal com os membros inferiores elevados a 20° e estimulação elétrica neuromuscular) e de controle (posição em decúbito dorsal com os membros inferiores elevados

a 20° sem estimulação elétrica neuromuscular). Os pacientes foram alocados no grupo 1 (intervenção e controle) ou no grupo 2 (controle e intervenção) com período de *wash-out* de 4 a 6 horas, como visualizado na figura 4.

Figura 4. Delineamento do estudo.
CI- Calorimetria indireta.

4.6. Desfechos

4.6.1. Primários

- Consumo de oxigênio.
- Gasto energético.

4.6.2. Secundários

- Produção de Dióxido de Carbono.
- Quociente Respiratório.

4.6.3. Outros desfechos

- Células progenitoras endoteliais
- Variáveis fisiológicas

4.7. Calorimetria indireta

A calorimetria indireta é um método não invasivo que analisa a quantidade de calor gerada por todo o corpo de acordo com a utilização do substrato. Os dados fornecidos pela calorimetria são: gasto energético, consumo de oxigênio, e produção de gás carbônico.

Os pacientes eram submetidos a calorimetria indireta durante os protocolos repouso, intervenção e controle. Estas medidas eram mensuradas, minuto a minuto, por um monitor metabólico calorímetro portátil DELTATRAC II (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlândia) conectado a um ventilador mecânico, (Evita XL, Dräger Medical, Lübeck, Alemanha) como visualizado na figura 5, em condição estável sem manipulação das vias aéreas superiores ou alterações dos parâmetros do ventilador.

Figura 5. Calorímetro acoplado no ventilador mecânico.

A equipe da unidade de terapia intensiva já estava treinada em como proceder quando ao calorímetro estava funcionando, ou seja, nenhum procedimento poderia ser realizado no momento das medidas. Considerou-se estado estável o momento após 5 minutos consecutivos de medição, quando o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono variaram $\pm 10\%$. O protocolo era iniciado após o aquecimento do calorímetro por 30 minutos e após a

calibração do gás (95% O₂/5% CO₂) e da pressão barométrica. A calibração era realizada de acordo com as instruções do fabricante.

4.8. Células Progenitoras Endoteliais

As células progenitoras endoteliais, descritas na metodologia da publicação do protocolo deste estudo (LAGO et al., 2018), são células raras, que em resposta a alguns estímulos, são capazes de serem mobilizadas da medula óssea e conduzidas temporariamente para a circulação periférica. Dentre estes estímulos, destaca-se o exercício físico. Sua função é reparar e formar novos vasos em razão de sua capacidade de proliferar, migrar e se diferenciar in vivo e in vitro em células endoteliais, bem como incorporar-se ao endotélio preexistente (STEFANOU et al., 2016).

Para avaliação das células progenitoras endoteliais, amostras de sangue foram coletadas de um acesso venoso central já existente. Os primeiros 3mL eram descartados, e o restante era coletado em tubos de 5mL com citrato ácido e dextrose. As coletas foram realizadas em repouso e no final de cada protocolo (intervenção e controle). As amostras eram processadas após a coleta e eram mantidas a 4°C durante o procedimento. A análise foi realizada por citometria de fluxo (BD Biosciências, FACS Canto TM II, EUA).

Para a análise destas células foram realizadas duas tentativas de metodologia para análise. A primeira, descrita por Stefanou et al., na qual a amostra era centrifugada a 700g por 20 minutos sem freio. A parte superior (plasma) era removida suavemente e aliquoteada a 0,25mL. A fase inferior que contém as células sanguíneas era ressuspensa usando 10mL de 1 x PBS frio contendo 0,5% (p/v) de BSA e 1,5mM EDTA e era centrifugada novamente a 700g por 20 minutos com frenagem. A porção superior era removida e descartada, o sedimento celular era ressuspensa, e 2,5mL era transferido para um tubo separado e mantido em gelo.

Concomitantemente, 500µL de amostra também eram transferidos em isótopo controle e 3 tubos de amostra eram adicionados com o apropriado anticorpo. Posteriormente, 9 mL de tampão de lise ACK era adicionado (para quebra dos glóbulos vermelhos), e então as amostras eram submetidas ao vórtex e armazenadas à temperatura ambiente (18°C a 25°C) por 3 minutos. Estas amostras eram lavadas duas vezes com 9mL de água fria 1 x PBS e finalmente centrifugadas a 250g a 4°C, com freio por 5 minutos. O sedimento celular era ressuspensa em 500 µL de 1 x PBS, e as amostras eram filtradas através de um coador de célula de 40 -µm em tubos Falcon BD 5mL. Os tubos eram mantidos a 4° C (ou gelo) no escuro, antes da citometria

de fluxo. Diferentes subpopulações das células progenitoras endoteliais seriam quantificadas por marcadores celulares por citometria de fluxo: CD34+/CD133+/CD45, CD34+/CD133+/CD45/VEGFR2 e CD34+ /CD45/VEGFR2+, ver apêndice 2 (DUDA et al., 2007; FADINI et al., 2012; STEFANOU et al., 2016).

A outra metodologia testada foi com o uso do Ficoll que é um meio estéril de centrifugação por gradiente de densidade, para separação de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) humano como visualizado na figura 6. Após a centrifugação, era necessário remover o plasma que forma a camada superior no tubo. As células mononucleares (PBMC) era transferidas para um novo tubo e uma lavagem com solução tampão era feita. Para a remoção de eritrócitos e granulócitos, após a lavagem, era realizado mais uma centrifugação a 200xg e o sobrenadante era removido. Após esta etapa, era adicionado os anticorpos de acordo com cada amostra (HOKLAND e HERON, 1980).

Figura 6. Isolamento de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) com o uso do Ficoll

4.9. Variáveis fisiológicas

As variáveis fisiológicas coletadas foram a Pressão Arterial Média (PAM), Frequência Cardíaca (FC), Volume Minuto (Vm) e Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂). Estes dados eram coletados ao término de cada protocolo (Repouso, intervenção e controle).

4.10. Outros dados coletados

Dados demográficos como idade, gênero, diagnóstico de admissão e foco do choque séptico foram coletados.

Para estabelecer predição da mortalidade e gravidade foi utilizado o sistema prognóstico SAPS 3 na admissão e o SOFA no dia da intervenção. O SAPS 3 é composto por 20 variáveis mensuradas na admissão do paciente a UTI. Estas variáveis são divididas em variáveis demográficas, razões pela admissão na UTI e variáveis fisiológicas. Cada variável tem um peso durante a pontuação geral. As variáveis que compõem o SAPS 3 estão descritas no anexo 2 (MORENO et al., 2005; METNITZ et al., 2005; SILVA JUNIOR et al., 2010). O SOFA é um escore que ajuda avaliar disfunção ou falência orgânica ao longo da internação na UTI. Ele pode ser utilizado também para avaliar a morbidade, e quando realizado nos primeiros dias de internação, é considerado um bom indicador de prognóstico. As variáveis do SOFA estão no anexo 3 (VINCENT et al., 1998; FERREIRA et al., 2001; SAMPAIO et al., 2005).

Mortalidade na UTI, dias de internação e de ventilação mecânica no momento da intervenção, uso de corticosteroides, sedação e catecolaminas também foram informações inseridas na coleta.

Dados da nutrição dos pacientes como tipos de nutrição em uso, valores estimados do metabolismo basal pela equação de Harris- Benedict (HARRIS e BENEDICT, 1918) e Índice de Massa Corpórea (IMC) também foram incluídos no estudo.

4.11. Protocolos

4.11.1. Protocolo intervenção

Consistia na posição de decúbito dorsal com os membros inferiores elevados e estimulação elétrica neuromuscular. O paciente foi posicionado com a cabeceira a 30° na posição de decúbito dorsal com os membros elevados a 20°.

O local onde era realizado a estimulação elétrica neuromuscular era higienizado e a tricotomia era realizada quando necessária. Eletrodos adesivos 90 x 50mm eram posicionados no músculo gastrocnêmio. O dispositivo estimulador foi o Neurodyn II (Ibamed, São Paulo, Brasil) para fornecer pulsos biofásicos simétricos de 50Hz, duração de pulso de 250mseg, 2 segundos em contração (1 segundo de tempo de elevação e 1 segundo de tempo de queda), e 5 segundos de descanso, durante 30 minutos, em uma intensidade capaz de gerar contrações visíveis e movimento articular (Figura 7).

Figura 7. Estimulação elétrica neuromuscular no músculo gastrocnêmio. Protocolo intervenção.

4.11.2. Protocolo controle

Os pacientes eram posicionados em decúbito dorsal, cabeceira a 30° com os membros inferiores elevados a 20° e sem estimulação elétrica neuromuscular. Este protocolo tinha a duração de 30 minutos.

4.11.3. *Protocolo repouso*

O protocolo repouso refere-se ao momento basal, ou seja, no momento que antecede as intervenções.

4.12. Eventos adversos

Um evento adverso foi definido como qualquer alteração na pressão arterial média inferior a 65mm Hg, frequência cardíaca menor que 50 ou maior que 140 bpm, arritmias com consequências hemodinâmicas, isquemia miocárdica, diminuição em 10% do valor basal da saturação periférica de oxigênio ou queda abaixo de 88% e dor avaliada através da versão brasileira da Escala de Classificação de Dor Comportamental durante a sessão de estimulação elétrica neuromuscular (MORETE et al., 2014).

4.13. Análise estatística

Os dados foram resumidos em média e desvio padrão para variáveis contínuas, mediana e interquartis para variáveis ordinais e números para variáveis categóricas. As distribuições normais das variáveis foram verificadas por meio do teste Shapiro-Wilk. As diferenças entre os protocolos foram avaliadas por meio dos testes ANOVA de uma via para medidas repetidas ou Friedman. Já a diferença entre os pacientes em choque séptico menor que 72 horas e choque séptico e sepse após as 72 horas foram utilizados os testes T student ou Mann-Whitney. O valor p foi utilizado para identificar se houve ou não um efeito do protocolo. O nível de significância foi fixado em 5%.

A análise estatística foi realizada por meio do programa de software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (IBM).

Um novo cálculo amostral foi necessário para contemplar as variáveis metabólicas. Sendo assim, baseado no estudo de Collings et al., 2015, no qual também avaliou o consumo de oxigênio por calorimetria indireta durante a fisioterapia, estimou-se que 10 pacientes era necessário e optou-se por interromper o estudo com 16 pacientes em choque séptico (<72h) e 21 pacientes em sepse e choque séptico (>72h) (COLLINGS et al., 2015).

5. RESULTADOS

5.1. Fluxo dos pacientes

Oitenta e quatro pacientes foram considerados elegíveis para o estudo. Sendo que destes, 43 foram excluídos. Totalizando assim, 41 pacientes randomizados, sendo dezesseis em choque séptico nas primeiras 72 horas do diagnóstico e 21 em sepse e choque séptico em um período superior que 72 horas do diagnóstico. Após a randomização, no período 1 (antes do *wash-out*), 4 pacientes foram excluídos devido a não sincronização entre o calorímetro e o ventilador mecânico. Já no período 2 (pós *wash-out*), nenhum paciente foi excluído e o estudo foi finalizado com 16 pacientes em choque séptico < 72 horas e 21 pacientes em sepse e choque séptico > 72horas. O fluxo dos pacientes pode ser observado com mais detalhes na figura 8.

Figura 8. Fluxo dos participantes do estudo.

5.2. Dados demográficos e clínicos

Os dados demográficos e clínicos estão descritos na tabela 2.

Os pacientes em choque séptico na fase inicial (<72 horas do diagnóstico) tiveram em média 56 anos $\pm$ 15,48, a maioria era do sexo masculino (75%). Já os pacientes avaliados na fase tardia, a média de idade foi de 57 $\pm$ 15,97 e a maioria do sexo masculino (52%).

Todos os pacientes da fase aguda foram diagnosticados como choque séptico, porém alguns com mais de um diagnóstico como pós operatório de cirurgias de grande porte (37%), apenas choque séptico (31%), neoplasias (19%), insuficiência respiratória (13%). O foco do choque séptico foi abdominal (50%), pulmonar (25%), cutâneo (13%), urinário e sistema nervoso central, ambos compondo 6% cada um. Em relação aos principais diagnósticos de admissão dos pacientes da fase tardia, foram insuficiência respiratória (33%), choque séptico, sepse e doenças neurológicas (14% cada), pós operatório de cirurgia de grandes portes e neoplasma (10% cada) e apenas um paciente, 5%, com intoxicação exógena.

O escore SAPS 3 nos pacientes agudos foi de 82,54 $\pm$ 19,21, o SOFA de 11 $\pm$ 3,17, e a mortalidade na UTI em 38%. Enquanto que nos pacientes em sepse e choque séptico em fase tardia, o SAPS 3 e SOFA foram de 75 $\pm$ 17,39 e 8 $\pm$ 4,04 respectivamente, com uma mortalidade de 23%.

No dia da intervenção a mediana de dias de internação na UTI e de ventilação mecânica para os pacientes avaliados nas primeiras 72 horas do choque foram 1,5 e 2, respectivamente. Enquanto que para o restante dos pacientes, estes valores foram 6 e 6,5, respectivamente.

Trinta e um por cento dos pacientes em choque séptico (<72h) estavam em uso de corticosteroides, a maioria (94%) em sedação e todos com catecolaminas. Diferentemente dos pacientes em sepse e choque séptico (>72h), os quais 38% dos pacientes estavam em uso de corticosteroide, 62% sedados e apenas 33% em uso de noradrenalina. A dosagem das catecolaminas pode ser observada na tabela 2.

No que concerne a nutrição dos pacientes em choque séptico na fase aguda, 62% dos pacientes estavam sem nutrição no dia da intervenção e 38% em nutrição parenteral. O valor estimado do gasto energético basal foi em média de 1476,12 $\pm$ 358,78 e um índice de massa corpórea de 28 $\pm$ 6,26. Já os pacientes da fase tardia, a minoria (29%) estava sem nutrição e o restante em uso de nutrição parenteral. O gasto energético basal estimado para estes pacientes foi em média de 1420,70 $\pm$ 238,94 e um índice de massa corpórea de 26 $\pm$ 5,57

Tabela 2. Dados demográficos e clínicos dos pacientes.

Características	Sepse e choque séptico (>72h) n=21	Choque séptico (<72h) n = 16
Idade, anos ^a	57 ± 15,97	56 ± 15,48
Gênero ^b	11 (52%)	12 (75%)
Diagnóstico de admissão ^b		
Insuficiência respiratória	7 (33%)	2 (13%)
Choque séptico	3 (14%)	5 (31%)
Sepse	3 (14%)	0
Doenças neurológicas	3 (14%)	0
Pós operatório de cirurgias grandes	2 (10%)	6 (37%)
Neoplasias	2 (10%)	3 (19%)
Intoxicação exógena	1 (5%)	0
Foco do choque séptico ^b	--	
Abdominal		8 (50%)
Pulmonar		4 (25%)
Cutâneo		2 (13%)
Infecção do trato urinário		1 (6%)
Sistema nervoso central		1 (6%)
SAPS 3 score ^a	75 ± 17,39	82,54 ± 19,21
SOFA (dia da intervenção) ^a	8 ± 4,04	11 ± 3,17
Mortalidade na UTI ^b	5 (23%)	6 (38%)
Dias de internação UTI (antes da intervenção) ^c	6 (1,5-8.5)	1,5 (1-2)
Dias de VM (antes da intervenção) ^c	6,5 (3,5-9)	2 (1-3,5)
Uso de corticoesteroides ^b	8 (38%)	5 (31%)
Uso de sedação (dia da intervenção) ^b	13 (62%)	15 (94%)
Catecolaminas ^{b,a}	7 (33%)	16 (100%)
Noradrenalina ^{b,a} (µg/kg min)	7 (33%); 0,23 ± 0,20	16 (100%); 0,19 ± 0,16
Vasopressina ^{b,a} (U/minuto)	-	5 (31%); 16 ± 11,31
Nutrição;		
Sem nutrição ^b	6 (29%)	10 (62%)
Enteral ^{b,a} (ml)	15 (71%); 1326,67 ± 237,45	6 (38%); 1710 ± 295,98
Harris-Benedict ^a	1420,70 ± 238,94	1476,12 ± 358,78
IMC ^a	26 ± 5,57	28 ± 6,26
Valores Metabólicos ^a		

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VM: Ventilação Mecânica; IMC: Índice de massa corpórea.

^a Valores expressos como média ± Desvio Padrão (DP)

^b Valores expressos como números (Porcentagem)

^c Valores expressos como mediana (Intervalo interquartil)

5.3. Dados metabólicos

Os resultados das variáveis metabólicas estão descritos na Tabela 3. Pacientes com choque séptico (< 72 h) e em sepse e choque séptico (>72h) não apresentaram diferenças significativas quando os valores do consumo de oxigênio, gasto energético, produção de gás carbônico e quociente respiratório foram comparados intragrupo, ou seja, entre os protocolos de repouso, intervenção e controle. Com exceção dos valores do quociente respiratório em

pacientes com choque séptico (<72h), onde uma diferença estatística, porém não clínica foi encontrada quando comparado o repouso com a intervenção ($0,70 \pm 0,05$; $0,68 \pm 0,05$, $p < 0,005$).

Quando a comparação intergrupo foi realizada, ou seja, comparação dos valores obtidos dos pacientes em choque séptico <72h com os valores dos pacientes em sepse e choque séptico >72 horas, valores significativamente maiores, do consumo de oxigênio e do gasto energético, e em todos os protocolos (repouso, intervenção e controle), foram observados nos pacientes com o diagnóstico na fase aguda. Em relação ao quociente respiratório, uma queda dos valores foi observada nos pacientes em choque séptico na fase aguda (Tabela 3).

Tabela 3. Dados metabólicos durante os protocolos.

Dados metabólicos	Sepse e choque séptico (>72h) n=21	Choque séptico (<72h) n = 16
*VO ₂ (mL/kg/min) repouso	186,59 ± 46,10	224,22 ± 53,09
*VO ₂ (mL/kg/min) intervenção	183,64 ± 41,39	226,20 ± 49,64
*VO ₂ (mL/kg/min) controle	188,97 ± 44,88	226,79 ± 58,25
*GE (kcal/day) repouso	1265,66 ± 282,00	1482,85 ± 357,39
*GE (kcal/day) intervenção	1243,58 ± 249,94	1488,58 ± 346,12
*GE (kcal/day) controle	1274,95 ± 278,71	1492,43 ± 398,15
VCO ₂ (mL/kg/min) repouso	149,88 ± 25,78	155,78 ± 41,59
VCO ₂ (mL/kg/min) intervenção	144,97 ± 21,37	152,61 ± 45,10
VCO ₂ (mL/kg/min) controle	148,10 ± 27,44	153,86 ± 48,86
* [†] QR repouso	0,82±0,15	0,70±0,05
*QR intervenção	0,82±0,15	0,68±0,05
*QR controle	0,80±0,15	0,68±0,06

VO₂- Consumo de Oxigênio, GE- Gasto energético; VCO₂-Produção de gás carbônico; QR: Quociente respiratório. (Valores expressos em média e DP).

* $p < 0,005$ comparação entre pacientes com sepse e choque séptico >72h com choque séptico <72h.

[†] $p < 0,005$ comparação entre QR repouso e intervenção em choque séptico <72 hours.

Dados do consumo de oxigênio, gasto energético, produção de gás carbônico e quociente respiratório, nos protocolos repouso, intervenção e controle, em ambos os perfis de pacientes, choque séptico <72 h e sepse e choque séptico >72, estão ilustrados na figura 9, 10, 11 e 12 respectivamente.

Figura 9. Comparação do consumo de oxigênio entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).

Figura 10. Comparação do gasto energético entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).

Figura 11. Comparação da produção do gás carbônico entre os protocolos ($p>0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).

Figura 12. Comparação do quociente respiratório entre os protocolos repouso e intervenção ($p<0,05$) e comparação entre pacientes em choque séptico menor que 72 horas e pacientes em sepse e choque séptico maior que 72 horas ($p<0,05$).

5.4. Dados fisiológicos

Dados fisiológicos dos pacientes estão descritos na tabela 4. Nenhuma diferença significativa foi encontrada durante a comparação intragrupo das variáveis fisiológicas entre os protocolos repouso, intervenção e controle, para todos os pacientes, i.e., choque séptico e séptico, fase aguda e tardia. Já em relação a comparação intergrupo, nenhuma diferença entre os protocolos foi observada em relação às variáveis fisiológicas, com exceção a pressão arterial média, a qual foi significativamente menor no grupo choque séptico nas primeiras 72 horas do diagnóstico.

Tabela 4. Dados fisiológicos durante os protocolos.

Sinais vitais	Sepse e choque séptico (>72h) n=21	Choque séptico (<72h) n = 16
*PAM(mmHg) repouso	84,09 ± 12,76	75,4375 ± 9,15
*PAM(mmHg) intervenção	84,95 ± 13,39	76,06 ± 10,52
*PAM(mmHg) controle	83,7619 ± 13,61	75,1875 ± 9,50
FC (bpm) repouso	88,24 ± 11,48	88,24 ± 19,82
FC (bpm) intervenção	90,95 ± 14,73	84,81 ± 18,79
FC (bpm) controle	89,90 ± 13,18	87,19 ± 20,27
VM (L/min) repouso	8,47 ± 1,98	9,68 ± 2,92
VM (L/min) intervenção	8,34 ± 1,99	9,42 ± 2,75
VM (L/min) controle	8,16 ± 2,04	9,79 ± 2,84
SpO ₂ repouso	96,57 ± 2,13	96,37 ± 1,89
SpO ₂ intervenção	96,90 ± 1,99	96,68 ± 1,85
SpO ₂ controle	97,23 ± 2,36	96,62 ± 1,78

PAM- Pressão Arterial Média; FC- Frequência Cardíaca; VM- Volume Minuto; SpO₂- Saturação periférica de Oxigênio.

*p<0,005 comparação entre pacientes com seps e choque séptico >72h com choque séptico<72h.

5.5. Dados das células progenitoras endoteliais

Não foi possível quantificar suficientemente estas células pela citometria de fluxo (Apêndice 2), mesmo sendo analisadas em dois laboratórios de renome, laboratório de Imunoparasitologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo,

coordenado pelo prof. Dr. João Santana da Silva e laboratório do hemocentro de Ribeirão Preto, coordenado pelo prof. Dr. Dimas Covas.

A quantidade de células mensurada não foi considerada válida para análise, sendo considerada apenas um artefato durante a citometria de fluxo.

6. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que as variáveis metabólicas e fisiológicas não sofreram alterações perante o estímulo elétrico neuromuscular nas fases aguda do choque séptico e tardia da sepse e choque séptico. Este resultado foi de acordo com o esperado e o desejável, principalmente para os pacientes em choque séptico na fase aguda da doença. Nesta fase da doença a demanda metabólica é maior, e exercícios ativos e/ou fora do leito, podem não indicados. Porém, a mobilização deve ser iniciada o mais precocemente possível para evitar complicações relacionadas ao imobilismo no leito. No entanto, ela deve ser realizada com segurança e prescrita individualmente.

Para estudar a segurança de uma intervenção são necessárias diferentes avaliações, ou seja, metabólica, hemodinâmica, ventilatória, inflamatória, tecidual e muscular. No presente estudo, foi possível colaborar com uma parte desta extensa investigação. Foi demonstrado que nenhuma alteração fisiológica ocorreu e que o custo metabólico quando a estimulação elétrica foi realizada foi nulo, o que indica uma segurança metabólica e fisiológica em pacientes com uma alta demanda metabólica, que é o caso dos pacientes avaliados em choque séptico na fase aguda. Até o presente momento, desconhecemos a existência de algum estudo no qual variáveis metabólicas foram avaliadas em pacientes estimulados eletricamente em choque séptico, principalmente na fase aguda.

A quantificação do custo metabólico durante a mobilização precoce também foi objetivo de outros pesquisadores, Hickmann et al. em 2014, e Collings e Cusack em 2015. Resultados semelhantes a este estudo foram encontrados. A taxa metabólica também não foi alterada perante os exercícios realizados passivamente. Diferente de quando era realizado ativamente, ou seja, um aumento da demanda metabólica foi atingido para estes exercícios. Porém, nenhum dos autores utilizaram a estimulação elétrica durante a reabilitação, os exercícios não foram estabelecidos precocemente (dentro das 72 horas da admissão) e apenas o primeiro estudo inclui pacientes em sepse e choque séptico, totalizado 66% dos pacientes estudados. Porém, destes 66% não foi relatado a porcentagem isolada de pacientes com choque séptico. Já Norremberg et al. em 1999, encontraram resultados opostos ao presente estudo. O consumo de oxigênio aumentou significativamente quando realizado mobilização passiva em membros inferiores. No entanto, nenhum paciente em choque séptico foi avaliado (Norremberg et al., 1999). Camargo Pires-Neto et al. também utilizaram a calorimetria indireta como um dos métodos de avaliação

em seu estudo, porém apenas 3 pacientes conseguiram ser efetivamente avaliados, o restante dos pacientes não foi avaliado por questões técnicas (CAMARGO PIRES-NETO et al. 2013).

Pouco se sabe sobre os efeitos da estimulação elétrica nas primeiras 72 horas do diagnóstico de choque séptico. Um grupo dinamarquês investigou os efeitos da estimulação elétrica sobre o trofismo muscular em pacientes com choque séptico agudo e encontrou uma diminuição significativa no volume do quadríceps já na primeira semana após a admissão. Esta perda de massa muscular não foi contrabalançada pela estimulação elétrica. No entanto, vale dizer que a estimulação foi realizada em apenas um membro do corpo e em apenas oito homens (POULSEN et al. 2011).

Hickmann et al. em 2018, avaliaram os efeitos do ciclo ergômetro e mobilização passiva, durante as primeiras 72 horas do diagnóstico de choque séptico. Tendo em vista as anormalidades eletrofisiológicas que ocorrem durante este período, os autores optaram por avaliar tanto a biópsia muscular quanto a área seccional transversa perante sessões de mobilizações manuais e passivas e ativas com o ciclo ergômetro realizadas em 21 pacientes. Os resultados das biópsias demonstraram uma redução do catabolismo em pacientes que realizaram o ciclo ergômetro, porém sem diferenças entre os grupos passivo e ciclo ergômetro. Em relação área seccional transversa, os autores demonstraram uma preservação significativa no grupo ciclo ergômetro e concluíram que a mobilização destes pacientes graves é segura e também preserva a massa muscular (HICKAMNN et al., 2018).

No presente estudo, não foi observado uma alteração das variáveis metabólicas e fisiológicas durante os protocolos (intervenção e controle). Este resultado pode ter sido obtido devido ao pequeno grupo muscular estimulado, o gastrocnêmico. O quadríceps foi a musculatura escolhida por grande parte dos estudos (DIRKS et al., 2015; MEDRINAL et al., 2018, SEGERS et al. 2021) e poucos estimularam membro inferior e superior (RODRIGUEZ et al., 2012; NAKANISHI et al., 2020). Talvez, se um grupo muscular maior tivesse sido recrutado, poderia ter resultado em uma maior demanda metabólica. No estudo de Medrinal et al, foram comparadas 4 intervenções diferentes (Mobilização passiva, ciclo ergômetro passivo, estimulação elétrica neuromuscular e a combinação de estimulação elétrica com ciclo ergômetro), e a musculatura estudada foi o quadríceps. A associação das duas técnicas, mesmo que realizadas passivamente, permitiu o recrutamento de toda musculatura dos membros inferiores e resultou em um aumento do débito cardíaco (MEDRINAL et al., 2018). Gerovasili et al. estimularam vasto lateral e medial e o musculo fibular longo em pacientes críticos e houve um aumento tanto da frequência cardíaca quanto da pressão arterial (GEROVASILI et al, 2009). No entanto, não era o intuito do presente estudo provocar o aumento das variáveis fisiológicas

e metabólicas, e sim mobilizar, seguramente, os pacientes mais graves, como os que ainda estão na fase aguda do choque séptico, sem causar demandas adicionais, ou seja, aumento do consumo de oxigênio, do gasto energético.

Porém, em uma fase mais tardia, após as 72 horas, com pacientes menos graves, como na sepse, pode ser necessário exercícios com exigência metabólica e fisiológica maior. Neste estudo, os pacientes da fase aguda foram considerados os mais graves, visto pelo alto escore do SAPS 3 de 75 e do SOFA de 11, do dia da internação. Quando comparado a outros estudos, a população estudada também foi considerada mais grave. Outros estudos reportaram uma média de SOFA que variou de 6 a 10 (GEROVASILI et al., 2009; ROUTSI et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2012; ANGELOPOULOS et al. 2013; KHO et al., 2015). Sendo que o estudo que obteve o maior escore, de 10, avaliou dezesseis pacientes, sendo que todos estavam em sepse e eram mais velhos, mediana de idade de 72 anos (RODRIGUEZ et al., 2012).

Essa escassez de estudos de intervenção fisioterapêutica com apenas pacientes em choque séptico pode ser explicada pela própria gravidade destes pacientes. Fato este, pode reduzir a elegibilidade destes pacientes em uma pesquisa de mobilização precoce. A dificuldade de elegibilidade dos pacientes devido a gravidade, também foi observada neste estudo. Durante o período de novembro de 2018 a janeiro de 2020, foram incluídos 16 pacientes em choque séptico (<72h) e 21 pacientes em sepse e choque séptico (>72h). Estes baixos números podem ser justificados devido a uma alta mortalidade na UTI onde foi realizado o estudo, em média de 53 a 55%, em pacientes em ventilação mecânica (LAGO et al., 2017; MENEGUETI et al., 2019). No caso dos pacientes avaliados neste estudo, como os casos mais graves não foram incluídos, a mortalidade na UTI foi de 23% nos pacientes em sepse e choque séptico fase tardia e 38% nos pacientes em choque séptico na fase aguda. Estes valores são considerados altos, quando comparado a outros estudos com estimulação elétrica, nos quais a mortalidade variou entre 11 a 18% (ABU-KHABER et al., 2013; KHO et al., 2015; FOSSAT et al., 2018).

No presente estudo, apesar dos pacientes estarem em choque séptico, eles tinham que apresentar estabilidade hemodinâmica. Esta estabilidade era garantida tanto por volume hídrico, quanto pela droga vasoativa. Além disso, para garantir a segurança da intervenção, escolheu-se um ponto de corte, em relação à quantidade de droga vasoativa, para que estes pacientes pudessem ser incluídos no estudo com segurança. Outro fator que impede a inclusão destes pacientes foi o uso de bloqueadores neuromuscular, muitas vezes utilizado nos primeiros dias de internação. Este fator foi responsável pela exclusão de nove pacientes no presente estudo.

Além dos estudos citados acima com pacientes em choque séptico, uma revisão sistemática com estudos com estimulação elétrica, pontuou a quantidade de pacientes em

choque séptico e sépticos incluídos na revisão. A prevalência de choque séptico e sepse, nos estudos citados, variou de 11 a 69% nos estudos. No maior estudo com estimulação elétrica foram avaliados 312 pacientes, sendo que destes, apenas 37% eram sépticos e 26% em choque séptico (FOSSAT et al., 2018). Em relação aos demais estudos incluídos nesta revisão, os autores não reportaram a prevalência específica para pacientes com choque séptico ou sepse.

Em relação aos pacientes sépticos, dois estudos com estimulação elétrica reportaram resultados benéficos. O primeiro avaliou dezesseis pacientes sépticos que receberam a estimulação elétrica, em apenas um hemicorpo (membro superior e um membro inferior). Quando comparado ao membro não estimulado, uma maior força muscular foi pontuada no membro estimulado (RODRIGUEZ et al., 2012). Já o segundo estudo com pacientes sépticos, foi demonstrado um aumento das células progenitoras endoteliais durante a estimulação. Estas células estão relacionadas a um reparo endotelial durante a sepse (STEFANOU et al., 2016).

Embora não tenha sido o objetivo do presente estudo avaliar força muscular, é interessante expor que a literatura atual vem demonstrado controvérsias nos resultados dos estudos com estimulação elétrica neuromuscular. O maior estudo sobre o assunto demonstrou que não há diferença entre realizar estimulação elétrica e realizar um protocolo de mobilização padrão descrito por Schweickert et al. Porém, ambas as técnicas obtiveram no momento da alta, valores acima do que a literatura caracteriza fraqueza muscular adquirida na UTI, ou seja, acima de 48, portanto, os pacientes tiveram alta da UTI sem fraqueza (SCHWEICKERT et al., 2009; FOSSAT et al., 2018). Já Routsis et al., encontraram um aumento significativo da força muscular quando comparado aos cuidados usuais (ROUTSI et al., 2010). Revisões sistemáticas também pontuam divergências entre os estudos, porém concordam em dizer que mais estudos que avaliem segurança, eficácia e variáveis de treinamento devem ser conduzidos (PARRY et al., 2013 e ZAYED et al., 2020).

Contudo, é válido dizer que a força muscular é apenas uma das inúmeras variáveis que devem ser avaliadas nos pacientes críticos, a indicação ideal para a realização da estimulação elétrica e o melhor momento (agudo ou crônico) também devem ser pontuados. A mobilização precoce em geral é capaz de promover a recuperação de doenças críticas, não apenas melhorando a força muscular, mas também é capaz de reduzir a limitação de atividade, aumentar dias que os pacientes permanecem vivos e fora do hospital a médio e longo prazo, diminuir a duração de delirium e dias em ventilação mecânica (SCHWEICKERT et al., 2009; KRESS e HALL, 2014; TIPPING et al., 2017).

Outro resultado importante do presente estudo foi a demonstração da diferença metabólica de acordo com a fase da doença. Os pacientes em choque séptico nas primeiras 72

horas do diagnóstico apresentaram valores maiores tanto do consumo de oxigênio como no gasto energético, quando comparado aos valores da fase tardia. Este resultado é consistente com a fase *flow* descrita por Cuthbertson em 1942, a qual é caracterizada por um aumento da taxa metabólica no período de 3 a 10 dias do diagnóstico de choque traumático. Este aumento na demanda metabólica é posteriormente procedido por um declínio gradual destas variáveis metabólicas. Assim como o consumo de oxigênio, a produção de gás carbônico também foi maior nos pacientes em fase aguda, porém sem diferença estatística significativa. Este aumento é esperado, e condiz com o estudo de Israfilov e Kir que também observaram um aumento das variáveis na fase aguda do choque séptico (ISRAFILOV e KIR, 2020).

Esta diferença encontrada entre a fase aguda e tardia é crucial durante a indicação e prescrição dos exercícios para os pacientes críticos. De acordo com os resultados, os pacientes na fase aguda apresentaram uma pressão arterial média menor do que os pacientes na fase tardia do choque e sepse. Estes valores também eram esperados devido a fisiologia do choque séptico, onde uma hipotensão ocorre e há a necessidade de vasopressores. O consumo de oxigênio na fase aguda foi maior e provavelmente o débito cardíaco também se elevou, quando explicado pelo princípio de Fick. De acordo com este princípio, o débito cardíaco é obtido pelo consumo de oxigênio dividido pela diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigênio (Débito cardíaco = Consumo de oxigênio/ Diferença arteriovenosa de oxigênio). O débito cardíaco em pacientes sépticos, obtido pelo consumo de oxigênio pela calorimetria indireta, tem uma boa correlação com o método invasivo do Swan-Ganz (AUXILIADORA-MARTINS et al., 2008).

Durante a fase aguda do choque séptico, ocorre um estado hiperdinâmico caracterizado por taquicardia, aumento do débito cardíaco, e redução da resistência vascular periférica. Estas mudanças cardiovasculares interferem com o prognóstico destes pacientes. Foi reportado na literatura que a normalização do débito cardíaco durante as primeiras 48 horas está correlacionado com uma maior sobrevida dos pacientes (SHOEMAKER e CZER, 1979). Medrinal et al. demonstraram que a estimulação elétrica associada ao ciclo ergômetro aumenta o débito cardíaco em pacientes críticos em geral (MEDRINAL et al., 2018). Sendo assim, de acordo com os resultados do nosso estudo e de acordo com o princípio de Fick, esta intervenção não seria indicada nas primeiras 72 horas do choque séptico. O objetivo da fisioterapia, nas primeiras horas do choque, não seria promover exercícios que aumentem o débito cardíaco e o consumo de oxigênio, e sim exercícios que promova uma melhora da circulação, uma ativação muscular, porém sem causar impacto metabólico significativo.

A relação entre a produção do gás carbônico e o consumo de oxigênio (VCO_2/VO_2), conhecida como quociente respiratório, é uma variável que pode ser utilizada para verificar a

acurácia das medidas da calorimetria indireta. No presente estudo, a média destes valores foi entre 0,68 a 0,82, conferindo a confiabilidade das medidas. Para a obtenção de valores precisos, além do conhecimento técnico e da experiência prévia dos autores com calorimetria (AUXILIADORA-MARTINS et al., 2011; LAGO et al., 2015; PICOLO et al., 2016), alguns critérios recomendados foram seguidos, como a checagem de vazamentos dos gases respirados, a calibração, a exclusão de pacientes com drenos e fístulas, com frações inspiradas de oxigênio maior que 60% e da PEEP maior que 20 cmH₂O. Apesar desta variável ter apresentado uma diferença estatística significativa, quando comparado os valores entre o repouso e a intervenção, nos pacientes em choque séptico (< 72 horas), este valor não tem significância clínica.

6.1. Limitações

As limitações relacionadas a este estudo podem estar ligadas ao planejamento de coleta das células progenitoras endoteliais também foi outra limitação, visto que o cálculo amostral inicialmente foi baseado na contagem destas células, e o tempo dispendido entre a chegada dos insumos e em tentativas de análise das células, foi de aproximadamente de 1 ano e meio. Vale a pena ressaltar que para esta análise tivemos a colaboração de participantes de dois laboratórios renomados da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Sendo assim, um novo cálculo amostral foi realizado, baseado no consumo de oxigênio, onde foi estimado pelo menos 10 pacientes necessários para a análise.

A dificuldade de elegibilidade de pacientes em choque séptico estáveis, com dosagem de droga vasoativa ideal para inclusão e sem bloqueador neuromuscular nas primeiras 72 horas do choque séptico também foi limitação enfrentada durante o estudo.

Outra limitação foi o encerramento precoce das coletas devido à pandemia. O hospital e mais especificamente a UTI onde foi realizada as coletas enfrentaram mudanças que impossibilitaram a continuidade das coletas.

6.2. Pontos fortes

Este estudo é o primeiro que avalia os efeitos metabólicos da estimulação elétrica em dois perfis de pacientes, i.e., em choque séptico na fase aguda e sepse e choque séptico na fase crônica. A partir dos resultados deste trabalho, foi possível realizar uma contribuição em relação

a segurança, ao melhor momento de aplicação e quanto aos efeitos metabólicos e fisiológicos da estimulação.

Outra contribuição importante foi relacionada a melhor compreensão dos efeitos metabólicos do choque séptico e sepse tanto na fase aguda quanto tardia para profissionais da saúde em geral.

6.3. Recomendações

Há ainda a necessidade de estudos adicionais que avaliem além da força muscular, a preservação de massa, funcionalidade e o catabolismo proteico durante a fase aguda do choque séptico. Porém é necessário também estudar diferentes perfis de pacientes separadamente. A maioria dos estudos descritos na literatura, estudam pacientes em estado crítico em geral e agrupam diferentes pacientes no mesmo grupo, dificultando a uma avaliação mais precisa de acordo com a doença e gravidade do caso.

Outro ponto que exige conhecimento é a indicação da estimulação elétrica. Estudos prévios indicam a estimulação elétrica para todos os pacientes em geral. Porém sabe-se que é uma intervenção que poderia ser indicada apenas para pacientes que não podem colaborar com a fisioterapia, seja por sedação, pela gravidade da doença ou por uma fraqueza muscular grave. Os pacientes aptos a realizar mobilizações ativas, devem ser incentivados precocemente e nestes casos não haveria mais a indicação de estimulação elétrica, e sim a indicação de um protocolo progressivo, ativo e baseado na avaliação individual.

6.4. Implicações para a prática

Baseado neste estudo, é possível recomendar seguramente, do ponto de vista metabólico e fisiológico, a estimulação elétrica em pacientes em choque séptico e sepse, mesmo em uma fase mais grave, ou seja, nas primeiras 72 horas do choque, desde que obedecidos os critérios de segurança, estabelecidos nos critérios de inclusão e exclusão na metodologia deste estudo.

Este estudo também fornece informações que podem ser úteis durante a avaliação realizada pelo fisioterapeuta à beira leito, i.e., o conhecimento das alterações metabólicas e fisiológicas que ocorrem na fase aguda e tardia do choque séptico e sepse. A partir destas informações, o fisioterapeuta poderá ser capaz de indicar ou contraindicar a estimulação elétrica a depender dos perfis dos pacientes e dos momentos da doença. Contribuindo assim para uma

o estabelecimento de condutas fisioterapêuticas baseadas em avaliações individuais para cada tipo de paciente e estar consciente que a mesma conduta pode não ser o melhor para todos os pacientes.

7. CONCLUSÃO

Na fase aguda do choque séptico muitos pacientes não estão aptos a realizarem uma mobilização precoce ativa, devido a própria gravidade da doença, sedação ou por fraqueza muscular grave. Nesta fase os pacientes apresentam uma alta demanda metabólica basal quando comparado com a fase tardia da doença. Porém, como não houve alterações das variáveis metabólicas e fisiológicas quando a estimulação elétrica neuromuscular foi realizada tanto precocemente quanto tardiamente, pode-se considerar que esta intervenção fisioterapêutica é segura.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott ME. The Determination of Basal Metabolism by Estimation of the Respiratory Exchange (Indirect Calorimetry) as a Clinical Method in the Diagnosis and Treatment of Hyperthyroid and Hypothyroid States. *Can Med Assoc J.* 1921 Mar;11(3):217-20.

Abbott ME. The determination of basal metabolism by the "Respiratory-valve and spirometer method" of indirect calorimetry, with an observation on a case of polycythemia with splenomegaly. *Can Med Assoc J.* 1918 Jun;8(6):491-509.

Abu-Khaber H, Abouelela A, Abdelkarim E. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. *Alexandria J Med* 2013;49:309e15.

Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3765-77. doi: 10.1182/blood-2002-06-1887.

Anekwe DE, Biswas S, Bussires A, Spahija J. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2020 Jun;107:1-10. doi: 10.1016/j.physio.2019.12.004.

Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, Mitsiou G, Stefanou C, Patsaki I, Kotanidou A, Routsis C, Petrikos G, Nanas S. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Ann Intensive Care.* 2013 Dec 19;3(1):39. doi: 10.1186/2110-5820-3-39.

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013 Nov 21;369(21):2063. doi: 10.1056/NEJMc1312359.

Auxiliadora Martins M, Coletto FA, Campos AD, Basile-Filho A. Indirect calorimetry can be used to measure cardiac output in septic patients? *Acta Cir Bras.* 2008;23 Suppl 1:118-25; discussion 125. doi: 10.1590/s0102-86502008000700020.

Auxiliadora-Martins M, Meneguti MG, Nicolini EA, Picolo MF, Lago AF, Martins Filho OA, Basile Filho A. Energy expenditure in critically ill surgical patients. Comparative analysis of predictive equation and indirect calorimetry. *Acta Cir Bras.* 2011;26 Suppl 2:51-6. doi: 10.1590/s0102-86502011000800010.

Basile-Filho A, Auxiliadora-Martins M, Antoniazzi P, Marchini JS. Calorimetria Indireta no Paciente em Estado Crtico. *Rev. Brasil. de Terapia Intensiva.* 2003 Jan/Fev; 15(1).

Benedict FG, Carpenter TM. Respiration calorimeters for studying the respiratory exchange and energy transformations of man [Internet]. Available from: <http://archive.org/details/respirationcalor00beneuoft>.

Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Bischoff SC, Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):584-593. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.

Bouletreau P, Patricot MC, Saudin F, Guiraud M, Mathian B. Effects of intermittent electrical stimulations on muscle catabolism in intensive care patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Nov-Dec;11(6):552-5. doi: 10.1177/0148607187011006552.

Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984 Nov;47(11):1223-31. doi: 10.1136/jnnp.47.11.1223.

Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986 May;49(5):563-73. doi: 10.1136/jnnp.49.5.563.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.

Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1481-3. doi: 10.1378/chest.101.6.1481.

Camargo Pires-Neto R, Fogaça Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, Fu C, Tanaka C, Caruso P, Park M, Ribeiro Carvalho CR. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects--a case series. *PLoS One.* 2013 Sep 9;8(9):e74182. doi: 10.1371/journal.pone.0074182.

Collings N, Cusack R. A repeated measures, randomised cross-over trial, comparing the acute exercise response between passive and active sitting in critically ill patients. *BMC Anesthesiol.* 2015 Jan 13;15(1):1. doi: 10.1186/1471-2253-15-1.

Cuthbertson, DP. Post-shock metabolic response. *Lancet.* 1942; 1:433-37.

Diaz Ballve LP, Dargains N, Urrutia Inchaustegui JG, Bratos A, Milagros Percas M, Bueno Ardariz C, Cagide S, Balestrieri C, Gamarra C, Paz D, Rotela E, Muller S, Bustos F, Aranda Castro R, Settembrino E. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017 Oct-Dec;29(4):466-475. doi: 10.5935/0103-507X.20170063. Epub 2017 Dec 7.

Dirks ML, Hansen D, Van Assche A, Dendale P, Van Loon LJ. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients. *Clin Sci (Lond).* 2015 Mar;128(6):357-65. doi: 10.1042/CS20140447.

Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, Gaieski DF. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care.* 2016 Feb;31(1):13-20. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.10.015.

Duda DG, Cohen KS, Scadden DT, Jain RK. A protocol for phenotypic detection and enumeration of circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in human blood. *Nat Protoc.* 2007;2(4):805-10. doi: 10.1038/nprot.2007.111.

Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ.* 2019 Jul 31;366:l4378.

Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, Hopkins RO, Hough CL, Kress JP, Latronico N, Moss M, Needham DM, Rich MM, Stevens RD, Wilson KC, Winkelman C, Zochodne DW, Ali NA; ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 15;190(12):1437-46. doi: 10.1164/rccm.201411-2011ST.

Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res.* 2012 Feb 17;110(4):624-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243386.

Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CR, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, Pronovost PJ, Needham DM. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med.* 2014 Apr;42(4):849-59. doi: 10.1097/CCM.0000000000000040.

Fay K, Sapiano MRP, Gokhale R, Dantes R, Thompson N, Katz DE, Ray SM, Wilson LE, Perlmutter R, Nadle J, Godine D, Frank L, Brousseau G, Johnston H, Bamberg W, Dumyati G, Nelson D, Lynfield R, DeSilva M, Kainer M, Zhang A, Ocampo V, Samper M, Pierce R, Irizarry L, Sievers M, Maloney M, Fiore A, Magill SS, Epstein L. Assessment of Health Care Exposures and Outcomes in Adult Patients With Sepsis and Septic Shock. *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e206004. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.6004.

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754.

Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism.* 1988 Mar;37(3):287-301. doi: 10.1016/0026-0495(88)90110-2.

Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, Benzekri-Lefèvre D, Kamel T, Muller G, Bercault N, Barbier F, Runge I, Nay MA, Skarzynski M, Mathonnet A, Boulain T. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jul 24;320(4):368-378. doi: 10.1001/jama.2018.9592.

Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009 Jan;25(1):83-101, viii. doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.003.

Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001 Aug;27(8):1288-96. doi: 10.1007/s001340101009.

Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006 Dec;32(12):2077. doi: 10.1007/s00134-006-0392-2.

Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, Chatzimichail A, Routsis C, Roussos C, Nanas S. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care.* 2009;13(5):R161. doi: 10.1186/cc8123.

Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, Pitsolis T, Markaki V, Zervakis D, Routsis C, Roussos C, Nanas S. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1249-1256. doi: 10.1378/chest.08-2888.

Gibson JN, Smith K, Rennie MJ. Prevention of disuse muscle atrophy by means of electrical stimulation: maintenance of protein synthesis. *Lancet.* 1988 Oct 1;2(8614):767-70. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92417-8.

Godoy DA, Vaz de Mello L, Masotti L, Di Napoli M. Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICU-AW): a brief and practical review. *Reviews in Health Care, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 9-35, jan. 2015.* Available at: <<https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/rhc/article/view/1037/1373>>. Date accessed: 03 june 2021. doi:<https://doi.org/10.7175/rhc.v6i1.1037>.

Grunow JJ, Goll M, Carbon NM, Liebl ME, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. *Crit Care.* 2019 Sep 10;23(1):308. doi: 10.1186/s13054-019-2540-4.

Gruther W, Kainberger F, Fialka-Moser V, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Spiss C, Crevenna R. Effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle layer thickness of knee extensor muscles in intensive care unit patients: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2010 Jun;42(6):593-7. doi: 10.2340/16501977-0564.

Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019 Mar 21;7:2050312119835043. doi: 10.1177/2050312119835043.

Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918 Dec;4(12):370-3. doi: 10.1073/pnas.4.12.370.

Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract.* 2007 Aug;22(4):377-88. doi: 10.1177/0115426507022004377.

Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011 Apr 7;364(14):1293-304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802.

Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.* 2015 Aug 5;19(1):274. doi: 10.1186/s13054-015-0993-7.

Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe

G. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):410-20. doi: 10.1164/rccm.201312-2257OC.

Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, Van den Bergh P, Caty G, Robert A, Roeseler J, Francaux M, Laterre PF. Impact of Very Early Physical Therapy During Septic Shock on Skeletal Muscle: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):1436-1443. doi: 10.1097/CCM.0000000000003263.

Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, Herrera EI, Mongodin A, Laterre PF. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):548-55. doi: 10.1007/s00134-014-3218-7.

Hirose T, Shiozaki T, Shimizu K, Mouri T, Noguchi K, Ohnishi M, Shimazu T. The effect of electrical muscle stimulation on the prevention of disuse muscle atrophy in patients with consciousness disturbance in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):536.e1-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.02.010.

Hokland P, Heron I. Analysis of the lymphocyte distribution during Isopaque-Ficoll isolation of mononuclear cells from human peripheral blood. *J Immunol Methods*. 1980;32(1):31-39. doi: 10.1016/0022-1759(80)90114-3.

Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.

Israfilov E, Kir S. Comparison of Energy Expenditure in Mechanically Ventilated Septic Shock Patients in Acute and Recovery Periods via Indirect Calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Dec 11. doi: 10.1002/jpen.2063.

Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94. doi: 10.1001/jama.2010.1553.

Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M, Similowski T, Scheuermann V, Mebazaa A, Capdevila X, Mornet D, Mercier J, Lacampagne A, Philips A, Matecki S. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):364-71. doi: 10.1164/rccm.201004-0670OC.

Kho ME, Truong AD, Zanni JM, Ciesla ND, Brower RG, Palmer JB, Needham DM. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care*. 2015 Feb;30(1):32-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.09.014.

Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626-35. doi: 10.1056/NEJMr1209390.

Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med*. 1993 Jul;21(7):1012-9. doi: 10.1097/00003246-199307000-00015.

Lago AF, de Oliveira AS, de Souza HCD, da Silva JS, Basile-Filho A, Gastaldi AC. The effects of physical therapy with neuromuscular electrical stimulation in patients with septic shock: Study protocol for a randomized cross-over design. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(6):e9736. doi: 10.1097/MD.00000000000009736.

Lago AF, Goncalves EC, Silva EC, Meneguetti MG, Nicolini EA, Auxiliadora-Martins M, Martinez EZ, Gastaldi AC, Basile-Filho A. Comparison of Energy Expenditure and Oxygen Consumption of Spontaneous Breathing Trial Conducted With and Without Automatic Tube Compensation. *J Clin Med Res*. 2015 Sep;7(9):700-5. doi: 10.14740/jocmr2250w. Epub 2015 Jul 24.

Lago AF, Gastaldi AC, Mazzoni AAS, Tanaka VB, Siansi VC, Reis IS, Basile-Filho A. Comparison of International Consensus Conference guidelines and WIND classification for weaning from mechanical ventilation in Brazilian critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(42):e17534. doi: 10.1097/MD.00000000000017534.

Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931-41. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70178-8.

Latronico N, Gosselink R. A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015 Jul-Sep;27(3):199-201. doi: 10.5935/0103-507X.20150036. Epub 2015 Sep 15.

Leditschke IA, Green M, Irvine J, Bissett B, Mitchell IA. What are the barriers to mobilizing intensive care patients? *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012 Mar;23(1):26-9.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Nov;40(8):1200.

MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet*. 1977 Sep 17;2(8038):615. doi: 10.1016/s0140-6736(77)91471-4.

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180-1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Sep;110(2):223-34. doi: 10.1007/s00421-010-1502-y. Epub 2010 May 15.

Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, Nanas S. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Med.* 2013 May 23;11:137. doi: 10.1186/1741-7015-11-137.

Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991 May;163(5):937-45. doi: 10.1093/infdis/163.5.937.

Mankowski RT, Laitano O, Clanton TL, Brakenridge SC. Pathophysiology and Treatment Strategies of Acute Myopathy and Muscle Wasting after Sepsis. *J Clin Med.* 2021 Apr 26;10(9):1874. doi: 10.3390/jcm10091874.

Medrinal C, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. *Crit Care.* 2018 Apr 27;22(1):110. doi: 10.1186/s13054-018-2030-0.

Meesen RL, Dendale P, Cuypers K, Berger J, Hermans A, Thijs H, Levin O. Neuromuscular electrical stimulation as a possible means to prevent muscle tissue wasting in artificially ventilated and sedated patients in the intensive care unit: A pilot study. *Neuromodulation.* 2010 Oct;13(4):315-20; discussion 321. doi: 10.1111/j.1525-1403.2010.00294.x.

Meneguetti MG, de Araújo TR, Laus AM, Martins-Filho OA, Basile-Filho A, Auxiliadora-Martins M. Resting Energy Expenditure and Oxygen Consumption in Critically Ill Patients With vs Without Sepsis. *Am J Crit Care.* 2019 Mar;28(2):136-141. doi: 10.4037/ajcc2019168.

Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1336-44. doi: 10.1007/s00134-005-2762-6.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012;10:28–55.

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1345-55. doi: 10.1007/s00134-005-2763-5. Epub 2005 Aug 17. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2006 May;32(5):796.

Morete MC, Mofatto SC, Pereira CA, et al. Translation and cultural adaptation of the Brazilian Portuguese version of the Behavioral Pain Scale. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26:373–8.

Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E. Early

intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2238-43. doi: 10.1097/CCM.0b013e318180b90e.

Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, Yamamoto T, Ueno Y, Nakataki E, Itagaki T, Sakaue H, Nishimura M. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e997-e1003. doi: 10.1097/CCM.0000000000004522.

Norrenberg M, De Backer D, Freidman G, Moraine J-J, Vincent J-L. Cardiovascular response to passive leg movement in critically ill patients. *Clinical Intensive Care*. 1999; 10: 1-6.

Osler SW. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D. Appleton and Company; 1910.

Parry SM, Berney S, Granger CL, Dunlop DL, Murphy L, El-Ansary D, Koopman R, Denehy L. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care*. 2015 Feb 26;19(1):52. doi: 10.1186/s13054-015-0780-5.

Parry SM, Berney S, Granger CL, Koopman R, El-Ansary D, Denehy L. Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2406-18. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182923642.

Paton M, Lane R, Hodgson CL. Early Mobilization in the Intensive Care Unit to Improve Long-Term Recovery. *Crit Care Clin*. 2018 Oct;34(4):557-571. doi: 10.1016/j.ccc.2018.06.005.

Piccolo MF, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Basile-Filho A, Nunes AA, Martins-Filho OA, Auxiliadora-Martins M. Harris-Benedict Equation and Resting Energy Expenditure Estimates in Critically Ill Ventilator Patients. *Am J Crit Care*. 2016 Jan;25(1):e21-9. doi: 10.4037/ajcc2016758.

Poulsen JB, Møller K, Jensen CV, Weisdorf S, Kehlet H, Perner A. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2011 Mar;39(3):456-61. doi: 10.1097/CCM.0b013e318205c7bc.

Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agley CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowleson A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591-600. doi: 10.1001/jama.2013.278481. Erratum in: *JAMA*. 2014 Feb 12;311(6):625. Padhke, Rahul [corrected to Phadke, Rahul].

Rattanachaiwong S, Singer P. Indirect calorimetry as point of care testing. *Clin Nutr*. 2019 Dec;38(6):2531-2544. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.035.

Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, Anderson DJ, Warren DK, Dantes RB, Epstein L, Klompas M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb 1;2(2):e187571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.

Rodriguez PO, Setten M, Maskin LP, Bonelli I, Vidomlansky SR, Attie S, Frosiani SL, Kozima S, Valentini R. Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *J Crit Care.* 2012 Jun;27(3):319.e1-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.04.010.

Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, Markaki V, Zervakis D, Nanas S. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R74. doi: 10.1186/cc8987.

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

Sampaio FBA, Alves WA, Magalhães CK; Oliveira VN; Santos LP. Utilização do SOFA escore na avaliação da incidência de disfunção orgânica em pacientes portadores de patologia cardiovascular. *Rev. SOCERJ.* 2005 Mar-Abr;18(2):113-116.

Sbruzzi G, Plentz RDM. *Profisio: Fisioterapia cardiovascular e respiratória.* Porto Alegre: Artmed, 2015. p9-20.

Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010 Dec;1(2):147-157. doi: 10.1007/s13539-010-0010-6.

Schutz Y. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes Metab Rev.* 1995 Dec;11(4):383-408. doi: 10.1002/dmr.5610110406.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1874-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.

Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, Meyfroidt G, Langer D, Gosselink R. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):1082-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.024.

Segers J, Vanhorebeek I, Langer D, Charususin N, Wei W, Frickx B, Demeyere I, Clerckx B, Casaer M, Derese I, Derde S, Pauwels L, Van den Berghe G, Hermans G, Gosselink R. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients - A within subject randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2021 Apr;62:65-71. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.11.018.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288. Erratum in: *JAMA*. 2016 May 24-31;315(20):2237.

Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775–87.

Shoemaker WC, Czer LS. Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables: which variables should be monitored in postoperative shock? *Crit Care Med*. 1979 Sep;7(9):424-31. doi: 10.1097/00003246-197909000-00015.

Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, Nassar Junior AP, Carmona MJ, Silva IF, Auler Júnior JO, Rezende E. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010 Jan-Feb;60(1):20-31.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.

Stefanou C, Karatzanos E, Mitsiou G, Psarra K, Angelopoulos E, Dimopoulos S, Gerovasili V, Boviatsis E, Routsis C, Nanas S. Neuromuscular electrical stimulation acutely mobilizes endothelial progenitor cells in critically ill patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):21. doi: 10.1186/s13613-016-0123-y.

Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl):S299-308. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67.

Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017 Feb;43(2):171-183. doi: 10.1007/s00134-016-4612-0.

Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, Cornblath DR, van der Kooij AJ, Cats EA, van den Berg LH, Notermans NC, van der Pol WL, Hermans MC, van der Beek NA, Gorson KC, Eurelings M, Engelsman J, Boot H, Meijer RJ, Lauria G, Tennant A, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1639-49. doi: 10.1093/brain/awr318.

van Ierssel SH, Jorens PG, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:985813. doi: 10.1155/2014/985813.

van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, Schultz MJ, Nürnberg P, Bonten MJ, Cremer OL, van der Poll T; MARS Consortium. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1469-79.

Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.

Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, Bachuwa G, Al-Sanouri I. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*. 2020 Mar;33(2):203-210. doi: 10.1016/j.aucc.2019.04.003.

WEIR JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949 Aug;109(1-2):1-9. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004363.

APÊNDICE 1.

Termo de consentimento livre e esclarecido

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento formal de participação no projeto de pesquisa intitulado: Efeitos da fisioterapia com eletro estimulação funcional em pacientes com choque séptico.

Pesquisador responsável: Prof.^a Dr^a Ada Clarice Gastaldi.

Aluna: Alessandra Fabiane Lago.

Estamos convidando o familiar ou a pessoa sob sua responsabilidade para participar, voluntariamente, da pesquisa conduzida pela aluna responsável e sua orientadora.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável por este estudo está situado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e possui a função de defender os interesses dos participantes da pesquisa dentro dos padrões éticos, de acordo com a Legislação Brasileira (RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 do Conselho Nacional de Saúde). Caso necessário, o telefone para o contato é (16) 3602-2228 e com horário de funcionamento das 8 horas às 17 horas.

Objetivo do estudo: Avaliar os efeitos da eletro estimulação em pacientes com choque séptico.

Justificativa do estudo: A eletro estimulação pode ajudar na circulação do sangue, na condição cardiorrespiratória e ajudar nos efeitos negativos do choque séptico.

Esclarecimento sobre os procedimentos: Esta pesquisa avaliará os efeitos da eletro estimulação nos pacientes em choque séptico. A eletro estimulação é uma corrente elétrica de baixa voltagem, indolor, que ajuda os músculos a se contraírem e assim gerar movimentos nas pernas e braços através de eletrodos colocados na pele. Neste estudo, os pesquisadores irão comparar dois procedimentos: A eletroestimulação com o posicionamento das pernas a 30° de elevação. Para avaliação será utilizado: o prontuário, a medida da circunferência da pernas através de uma fita métrica, a ultrassonografia, os gases respirados e amostra de sangue. A ultrassonografia permitirá ajustar o posicionamento dos eletrodos, ajustar a intensidade e avaliar a contração muscular em tempo real. Para avaliação dos gases respirados os pesquisadores utilizarão o próprio respirador que o paciente já estará usando e será analisado os gases inspirados e expirados no momento de cada procedimento. Em relação à análise de sangue será feita através de uma veia (um acesso) que já estará puncionada, onde serão retiradas pequenas amostras de sangue sem a necessidade de várias picadas. Serão feitas 3 coletas de sangue (antes do estudo, depois do primeiro e do segundo procedimento), sendo que o sangue será descartado após a sua análise. O tipo do estudo é cruzado (crossover), ou seja: Primeiramente, será realizado um sorteio para saber em qual grupo o paciente pertencerá: Se for no grupo 1, realizará primeiro a eletro estimulação com duração de trinta minutos, depois será esperado um intervalo de repouso de 4 a 6 horas e após este intervalo será realizado o posicionamento das pernas a 30°. Se o paciente for sorteado no grupo 2, a ordem dos procedimentos será invertida. Estes procedimentos serão repetidos após 3 dias.

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

Riscos e desconfortos: A eletroestimulação é uma opção de reabilitação confiável e segura para os pacientes internados em unidades de terapia intensiva, a calorimetria indireta também não oferece riscos ou danos, pois é utilizada apenas medir como o paciente está, sem modificações para eles. A coleta de amostras sanguíneas serão realizadas através de acessos venosos já punccionados previamente, ou seja, veias que já forma pegadas pelas enfermeiras, o que é realizado de rotina em pacientes com choque séptico, internados em ambiente de terapia intensiva.

Os possíveis riscos da eletroestimulação e do posicionamento das pernas a 30° poderá ser: agitação, dor, queda da pressão arterial e sinais de desconforto. Porém, os procedimentos só serão iniciados se o paciente estiver com condições adequadas para a realização e serão interrompidos se o mesmo apresentar tais riscos. Outro risco que poderá ocorrer será a quebra de sigilo ou confidencialidade dos dados, uma vez que será consultado o prontuário do paciente.

O participante da pesquisa poderá não ter nenhum benefício direto, pois inicialmente, iremos apenas estudar os efeitos da eletro estimulação. No entanto, se os resultados da pesquisa demonstrarem uma melhora dos pacientes um maior benefício poderá ocorrer com os próximos doentes admitidos na unidade, como a utilização da eletro estimulação como rotina da fisioterapia.

Em qualquer etapa do estudo, antes e durante o estudo, o(a) senhor(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A pesquisadora Alessandra Fabiane Lago encontra-se disponível através dos telefones 16 992930814; 16 36022684; ou pelo e-mail: lagoalessandra@yahoo.com.br e o orientador responsável pela pesquisa prof.^a Dr.^a Ada Clarice Gastaldi através dos telefones: 3315-0473 ou 3315-0087.

O participante é livre para se recusar a participar desta pesquisa, assim como, retirar seu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem problemas, prejuízo ou perda de qualquer benefício que o(a) senhor (a) possa ter adquirido, ou no seu atendimento neste Serviço.

O participante da pesquisa tem direito a indenização, conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano causado pela participação na pesquisa.

As informações obtidas serão estritamente confidenciais e serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não haverá despesas pessoais e nem compensação, através de dinheiro, para o participante em qualquer fase do estudo. Assim como também não está previsto o pagamento de indenizações e o(a) senhor(a) poderá procurar seus direitos legais caso sintam-se lesados.

Para participar desta pesquisa você deverá assinar este termo de consentimento livre e esclarecido e rubricar todas as páginas deste documento em duas vias. O pesquisador responsável também assinará as duas vias deste documento sendo que uma das vias permanecerá com você.

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

O pesquisador responsável se responsabiliza a cumprir todos as exigências citadas acima. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Agradecemos sua participação.

Estou ciente e concordo com os termos acima.

Ribeirão Preto, ____ de ____ de ____.

Nome/assinatura do participante/responsável

Prof.^a Dr.^a Ada Clarice Gastaldi

____/____/____

Ft. Alessandra Fabiane Lago

____/____/____

APÊNDICE 2

Citometria de fluxo em três diferentes subpopulações de células.

FACSDiva Version 6.1.1

Tube: 133/KDR/45/34

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	100,000	####	100.0
P1	6,834	6.8	6.8
Q1	5	0.1	0.0
Q2	23	0.3	0.0
Q3	3,884	56.8	3.9
Q4	2,922	42.8	2.9
Q1-1	2,838	41.5	2.8
Q2-1	2	0.0	0.0
Q3-1	3,994	58.4	4.0
Q4-1	0	0.0	0.0
P2	1,594	23.3	1.6
P3	10	0.6	0.0
Q1-2	0	0.0	0.0
Q2-2	0	0.0	0.0
Q3-2	10	100.0	0.0
Q4-2	0	0.0	0.0
P4	0	0.0	0.0

FACSDiva Version 6.1.1

Tube: ISO

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	100,000	###	100.0
P1	4,825	4.8	4.8
Q1	10	0.2	0.0
Q2	16	0.3	0.0
Q3	4,711	97.6	4.7
Q4	88	1.8	0.1
Q1-1	66	1.4	0.1
Q2-1	4	0.1	0.0
Q3-1	4,753	98.5	4.8
Q4-1	2	0.0	0.0
P2	1,959	40.6	2.0
P3	1,958	99.9	2.0
Q1-2	0	0.0	0.0
Q2-2	0	0.0	0.0
Q3-2	1,957	99.9	2.0
Q4-2	1	0.1	0.0
P4	0	0.0	0.0

ANEXO 1

Parecer consubstanciado do comitê de ética.do HCFMRP-USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeitos da fisioterapia com eletroestimulação neuromuscular em pacientes com choque séptico.

Pesquisador: Ada Clarice Gastaldi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62291516.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.908.119

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Avanços no manejo da ventilação mecânica e da sedação vêm contribuindo em desfechos favoráveis e diminuição da mortalidade em pacientes internados na terapia intensiva. Porém os sobreviventes da terapia intensiva vivenciam profundas mudanças em suas vidas, relacionados a um déficit cognitivo, psicológico e físico. Uma destas mudanças ocorre pela Fraqueza Muscular Adquirida na Unidade de Terapia Intensiva (FMAUTI) que está associada à maior mortalidade e menor funcionalidade após a alta hospitalar. Sendo que alterações na microcirculação, sepse, estado de inflamação persistente e imobilismo são considerados alguns dos fatores de risco e em contrapartida, a mobilização precoce e a Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) parecem contribuir com a diminuição da FMAUTI. Levando-se em conta os benefícios da eletroestimulação, não apenas em relação a manutenção de força e trofismo muscular, mas também na capacidade de aumento da microcirculação local e sistêmica, criou-se a hipótese que a EENM com a primeira sessão nas primeiras 72 horas de diagnóstico de choque séptico, poderia ser uma contribuição favorável durante a fase inicial da doença. Portanto objetivo deste estudo será avaliar os efeitos da eletroestimulação em pacientes com choque séptico. Será um estudo randomizado, controlado, tipo cross-over com 31 pacientes pré selecionados, os quais serão submetidos, em ordem

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 1.908.119

aleatória, ao protocolo de intervenção (EENM) e controle (posicionamento). Assim, poderão ser alocados no grupo 1 (EENM e controle) ou grupo 2 (controle e EENM). Em ambos os grupos serão realizadas mensurações no período inicial e final, com um período de wash-out de 4 a 6 horas entre eles. Mensurações do gasto energético e do consumo de oxigênio e contagem das células progenitoras endoteliais antes e após as sessões de fisioterapia serão realizadas como forma de avaliação. Posteriormente os dados serão analisados para a obtenção dos efeitos da fisioterapia com EENM com pacientes em choque séptico.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo será avaliar os efeitos da fisioterapia com eletro estimulação neuromuscular em pacientes com choque séptico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Durante os procedimentos os pacientes poderão apresentar agitação, dor, queda da pressão arterial e quaisquer sinais de desconforto, no entanto, será interrompido o protocolo se ele apresentar algum dos sintomas citados.

Benefícios: Uma melhora nos atendimentos de fisioterapia ocorrerá, pois com essas mensurações poderemos identificar os potenciais benefícios de uma sessão de eletroestimulação nos pacientes em choque séptico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

O Termo de consentimento livre e esclarecido será solicitado aos parentes mais próximos do paciente. Os pacientes serão alocados aleatoriamente para a sequência das sessões através de números sequenciais mantidos em envelopes opacos, não translúcidos, fechados até o momento iniciar cada sessão. O estudo será dividido em duas fases, sendo que na primeira fase será realizado nas primeiras 72 horas do choque séptico e na segunda fase após 3 dias da primeira avaliação. Os pacientes serão submetidos, em ordem aleatória, ao protocolo de intervenção (EENM) e controle (posicionamento). Assim, poderão ser alocados no grupo 1 (EENM e controle) ou grupo 2 (controle e EENM). Em ambos os grupos serão realizadas mensurações no período inicial e final, com um período de wash-out de 4 a 6 horas entre eles.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos e estão de acordo com as normas éticas.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
Bairro: MONTE ALEGRE		CEP: 14.048-900
UF: SP	Município: RIBEIRÃO PRETO	
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.908.119

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 23 de janeiro de 2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de 02/02/17, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_812103.pdf	03/02/2017 09:53:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2_rodape.pdf	03/02/2017 09:52:54	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	24/01/2017 11:19:44	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_versao2.pdf	24/01/2017 11:17:16	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	23/11/2016 15:18:15	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Folha de Rosto	alessandra.pdf	26/10/2016 15:01:08	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	19/10/2016 15:07:13	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Orçamento	aprovacao.jpg	19/10/2016 15:03:52	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/10/2016 15:03:11	Ada Clarice Gastaldi	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	19/10/2016 15:01:56	Ada Clarice Gastaldi	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.908.119

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 03 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO 2

Variáveis do SAPS 3.

Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, Nassar Junior AP, Carmona MJ, Silva IF, Auler Júnior JO, Rezende E. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. Rev Bras Anesthesiol. 2010 Jan-Feb;60(1):20-31.

APLICABILIDADE DO ESCORE FISIOLÓGICO AGUDO SIMPLIFICADO (SAPS 3) EM HOSPITAIS BRASILEIROS

Anexo 1

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	- 11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO ₂ /FiO ₂ < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO ₂ < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO ₂ ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.

ANEXO 3

Variáveis do SOFA

Sampaio FBA, Alves WA, Magalhães CK; Oliveira VN; Santos LP. Utilização do SOFA escore na avaliação da incidência de disfunção orgânica em pacientes portadores de patologia cardiovascular. Rev. SOCERJ. 2005 Mar-Abr;18(2):113-116.

SOFA Escore	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO ₂ / FiO ₂ (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hipotensão					
Cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Fígado					
bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
SNC escala de coma					
Renal creatinina ou débito urinário	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 <500	>5 ou <200

(a) Com suporte ventilatório (b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em g/kg/min)