

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA

RAFAEL SALDANHA DOS SANTOS

EFEITOS IMEDIATOS DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA SOBRE OS
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
COM CHOQUE SÉPTICO

Porto Alegre
2013

RAFAEL SALDANHA DOS SANTOS

EFEITOS IMEDIATOS DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA SOBRE OS
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
COM CHOQUE SÉPTICO

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Márcio Vinicius Fagundes Donadio

Porto Alegre
2013

DADOS DE CATALOGAÇÃO

S237e Santos, Rafael Saldanha dos

Efeitos imediatos da fisioterapia respiratória sobre os parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com choque séptico / Rafael Saldanha dos Santos. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

59 f.: fig.; tab. Inclui artigo científico encaminhado para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira.

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Vinicius Fagundes Donadio.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. Choque Séptico. 2. Fisioterapia Respiratória. 3. Estresse Oxidativo. 4. Lactato. 5. Oxigênio. 6. Estudo Quasi-Experimental do Tipo Antes e Depois. I. Oliveira, Jarbas Rodrigues de. II. Donadio, Márcio Vinicius Fagundes. III. Título.

Isabel Merlo Crespo
Bibliotecária CRB 10/1201

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, fonte de energia
na minha vida, pelo apoio, carinho
e atenção hoje e sempre*

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pela oportunidade que me deu de chegar até aqui.

Aos **meus pais**, pela essência que eles desempenham na minha vida e por serem seres fundamentais em todo meu desenvolvimento.

Aos **meus irmãos**, pelo exemplo e pela força sempre dada a qualquer hora.

À **minha família**, pela paciência, orientação, ajuda, suporte, e por ser o meu ponto de sustentação pra todas as horas.

À minha noiva **Michelle**, por todo o apoio, carinho e amor que me deu em toda a jornada.

Aos meus **colegas de HSL**, em especial a **Clarissa e Priscilla Blattner**, por terem sempre me ajudado quando precisei e sempre me colocaram no foco nas horas mais difíceis.

Aos **meus amigos**, pelo respeito e consideração por todo o trabalho.

Ao professor **Jarbas de Oliveira**, meu orientador, pela paciência e dedicação pra que este trabalho pudesse se tornar real.

Ao professor **Márcio Donadio**, meu co-orientador, por toda a força e motivação para começar e caminhar durante esta jornada.

Ao professor **Denizar Mello** e a professora **Fernanda Bordignon**, por toda a dedicação e disponibilidade para ajudar no desenvolvimento do trabalho.

Ao **Dr. Fernando Dias**, pelo suporte e orientação dentro da unidade onde foi realizada a pesquisa.

As **residentes médicas Nelisa e Fernanda**, por estarem sempre de prontidão as minhas necessidades.

As **enfermeiras da UTI geral**, que sempre prestaram a ajuda necessária quando precisei.

À **equipe do laboratório de Biofísica**, em especial a **Isabella, Gabriela, Fernanda e Leonardo**, que colaboraram muito e foram fundamentais para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: O choque séptico é um dos maiores problemas de saúde no mundo, afetando milhões de pessoas a cada ano. Ele se apresenta como uma continuidade de eventos infecciosos e interações entre patógenos causadas pela relação entre mediadores apoptóticos, anti-inflamatórios e inflamatórios, gerando hipóxia tecidual, hipovolemia e aumento do estresse oxidativo. A fisioterapia respiratória pode promover aumento da oxigenação e melhora das trocas gasosas, oferecendo uma demanda de oxigênio à via aeróbica.

Objetivos: Avaliar o efeito imediato da fisioterapia respiratória sobre os parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com choque séptico.

Métodos: Estudo *quasi-experimental*, do tipo antes e depois. Foram incluídos pacientes com choque séptico e que realizaram fisioterapia respiratória, sem cardiopatias associadas e com vasopressores inferiores a 0,5 mL/Kg/min. Foram avaliados gasometria venosa e arterial, dados clínicos e hemodinâmicos, inflamatórios, lactato e estresse oxidativo antes e 15 minutos após a fisioterapia.

Resultados: Participaram do estudo 30 pacientes com média de idade de $61,77 \pm 15,91$ anos e SOFA de $7,9 \pm 3,1$. A fisioterapia respiratória provocou uma diminuição na pH ($p=0,003$), PaCO_2 ($p=0,009$), lactato ($p=0,0002$) e TBARS ($p=0,04$) e aumento na PaO_2 ($p=0,026$), SaO_2 ($p=0,018$) e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0,04$) 15 minutos após a sua aplicação.

Conclusão: Os resultados indicam que a fisioterapia respiratória provoca efeitos imediatos, melhorando a oxigenação, diminuindo o lactato e o dano oxidativo em pacientes com choque séptico, porém sem provocar alterações nos parâmetros inflamatórios e hemodinâmicos.

Palavras-chave: Choque séptico; fisioterapia respiratória; estresse oxidativo; lactato; oxigênio.

ABSTRACT

Introduction: Septic shock is one of the greatest health problems worldwide, affecting millions of people a year. It presents as a continuum of infectious events and interactions between pathogens caused by the relationship between apoptotic, anti-inflammatory and inflammatory mediators, generating tissue hypoxia, hypovolemia, and increased oxidative stress. Respiratory physiotherapy can help increase oxygenation and improve gas exchanges. The purpose of this study was to evaluate the immediate effect of respiratory physiotherapy on hemodynamic, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in patients with septic shock.

Methods: Before and after *quasi-experimental* study in thirty patients in septic shock, who underwent respiratory physiotherapy, without associated heart diseases and with vasopressors less than 0.5 mL/Kg/min. Venous and arterial blood gas, clinical and hemodynamic data, inflammatory data, lactate and oxidative stress were evaluated before and 15 minutes after physiotherapy.

Results: Thirty patients with a mean age of 61.77 ± 15.91 years and SOFA of 7.9 ± 3.1 were included. Respiratory physiotherapy caused a reduction of pH ($p=0.003$), PaCO_2 ($p=0.009$), lactate ($p=0.0002$) and TBARS ($p=0.04$) and an increase of PaO_2 ($p=0.026$), SaO_2 ($p=0.018$) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.04$) ratio, 15 minutes after it was applied.

Conclusion: The results indicate that respiratory physiotherapy has immediate effects, improving oxygenation, reducing lactate and oxidative damage in patient in septic shock. However, it does not cause alterations in the inflammatory and hemodynamic parameters.

Key-words: Septic shock; respiratory physiotherapy; oxidative stress; lactate; oxygen.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Relação PaO_2/FiO_2 antes e 15 minutos após a fisioterapia	24
FIGURA 2 – Valores de lactato plasmático antes e 15 minutos após a fisioterapia	26
FIGURA 3 – Valores de Ácido Tiobarbiúrico (TBARS) antes e 15 minutos após a fisioterapia	27
FIGURA 4 – Valores de Óxido Nítrico (NO) antes e 15 minutos após a fisioterapia	27
FIGURA 5 – Valores de TGF- β antes e 15 minutos após a fisioterapia.....	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Caracterização da amostra	23
TABELA 2 – Dados da gasometria arterial antes e após a realização da fisioterapia respiratória.....	24
TABELA 3 – Dados da gasometria venosa antes e após a realização da fisioterapia respiratória.....	25
TABELA 4 – Dados de parâmetros clínicos e hemodinâmicos antes e após a realização da fisioterapia respiratória.....	25

LISTA DE SIGLAS

ATP – Adenosina Trifosfato

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DO₂ – Demanda de oxigênio

FC – Frequência cardíaca

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

FR – Frequência respiratória

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

NO – Óxido Nítrico

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio

PaCO₂ – Pressão arterial de gás carbônico

PaO₂/FiO₂ – Relação pressão arterial de oxigênio/Fração inspirada de oxigênio

PAS – Pressão arterial sistólica

PCT – Procalcitonina

PEEP – Pressão expiratória positiva final

PvO₂ – Pressão venosa de oxigênio

PvCO₂ – Pressão venosa de gás carbônico

SaO₂ – Saturação arterial de oxigênio

ScvO₂ – Saturação venosa central de oxigênio

SIRS - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio

SvO₂ – Saturação de mistura venosa de oxigênio

SOD – Superóxido dismutase

TBARS – Acido Tiobarbitúrico

TGF-β – Fator de transformação do crescimento beta

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VO₂ – Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVOS GERAIS	18
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	19
3.2 INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA.....	19
3.3 COLETA DE DADOS.....	20
3.4 AVALIAÇÕES CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS.....	20
3.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE SOFA.....	21
3.6 AVALIAÇÕES GASOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS.....	21
3.7 DOSAGEM PLASMÁTICA DE TGF- β	21
3.8 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	21
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
4 RESULTADOS.....	23
5 DISCUSSÃO.....	29
6 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
ANEXO B – Carta de Aprovação no Comitê de Ética	37
ANEXO C – Carta de Submissão do Artigo	38
ANEXO D – Artigo em inglês	39

1 INTRODUÇÃO

A sepse grave (infecção à disfunção orgânica aguda secundária) e choque séptico (Sepse severa com hipotensão não reversiva com ressuscitação com fluidos) são dois dos maiores problemas de saúde, afetando milhões de indivíduos em todo o mundo a cada ano (MADDIRALA, S. & KHAN A., et al. 2010). A taxa média de mortalidade dos pacientes nestas condições é alta, aproximando-se de 50% a 60% nos EUA (NGUYEN, H.B., et al. 2006). Em um estudo em hospitais públicos no Brasil, a taxa de mortalidade para pacientes com sepse grave e choque séptico ainda é maior, com valores de 55,2% e 72,7%, respectivamente (KAUSS, I.A.M. et al. 2010).

A sepse representa uma continuidade de eventos infecciosos e interações entre patógenos com consequências hemodinâmicas causadas pela relação entre mediadores apoptóticos, anti-inflamatórios e pró-inflamatórios (MADDIRALA, S. & KHAN, A., 2010). Os estágios primários da sepse podem ser acompanhados de uma insuficiência circulatória resultante da hipovolemia, depressão miocárdica, aumento da taxa metabólica, e anormalidades de perfusão – entre a relação de demanda e reserva de oxigênio – causando uma hipóxia tecidual global (OTERO, R. et al., 2006; RIVERS, E. et al., 2001).

O achado macro-hemodinâmico característico da sepse na sua pior manifestação é o choque hiperdinâmico, que se caracteriza pelo aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica. A redução na resistência vascular sistêmica ocorre a despeito do acentuado aumento nos níveis de catecolaminas endógenas e da administração exógena de vasopressores. Todos estes fatores dependem do estágio da apresentação da doença e da extensão da otimização hemodinâmica (RIVERS, E. et al., 2001; OTERO, R. et al., 2006).

No choque séptico, a acidose metabólica caracteriza-se pelo pH inferior a 7,35, com redução do teor do bicarbonato. Pode haver elevação dos níveis séricos de lactato, que conferem pior prognósticos a esses pacientes. Entretanto, existem outros fatores capazes de motivar a elevação do lactato sérico não necessariamente vinculados à infecção e disfunção mitocondrial (OTERO R. et al., 2006) Uma das

formas deste aumento está relacionado diretamente ao metabolismo anaeróbico, pela insuficiência da demanda de oxigênio tissular, gerados pela disfunção miocárdica e anormalidades na perfusão, citados anteriormente (REGUEIRA, T. & ANDRESEN, M., 2010).

A sepse também pode ser estratificada com base nos níveis séricos de lactato, e existem numerosos algoritmos de ressuscitação usando lactato como parâmetro referencial (TANG, B. et al., 2007).

Além disso, o Índice de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) possibilita um escore baseado numa variedade de parâmetros facilmente avaliados em seis sistemas orgânicos que dão uma avaliação geral que pode ajudar objetivamente na tomada de decisões clínicas. Foi validado na terapia intensiva e apresenta uma boa correlação entre o resultado e gravidade dos pacientes. No choque séptico, a representação deste índice possibilita direcionar um tratamento ao foco de disfunção orgânico, bem como observar a potencialização da condição clínica e suas implicações nos variados sistemas (VICENT, J.L., et al. 1996).

Em um estudo recente (RIVERS, E., et al., 2001) observou-se a importante relação entre a hipóxia tecidual com saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂). Níveis baixos de ScvO₂ podem indicar uma diminuição na demanda de oxigênio, um aumento na extração de oxigênio pelos tecidos, ou ambas as situações (POPE, J.V., 2010). Aumentos na extração de oxigênio, diminuição da ScvO₂ ou saturação de mistura venosa (SvO₂) sinalizam a queda da saturação venosa de hemoglobina. Estes dados fornecem um mecanismo compensatório para atenuar o desbalanceamento da manutenção das necessidades de oxigênio. Desta forma, pode-se estabelecer que baixos níveis de ScvO₂ é direcionada para uma otimização da demanda de oxigênio, melhorando saturação de oxigênio e frequência cardíaca (OTERO, R., 2006; POPE, J.V., 2010; RIVERS, E., et al., 2001).

Em um estudo (JONES, A.E., 2010), comparou-se a remoção do lactato com a ScvO₂ como objetivo central no tratamento precoce de pacientes sépticos. Não foi possível observar diferenças na mortalidade dos pacientes com choque séptico, embora em ambos os grupos houvesse diminuição da mortalidade comparada a literatura, demonstrando a importância dessas duas vias no tratamento e bom prognóstico destes pacientes.

O estresse oxidativo é um dos maiores contribuintes do aumento da mortalidade em diversas doenças, dentre elas, o choque séptico. O estresse oxidativo causado por endotoxinas pode diminuir os catalisadores ou supressores de radicais livres. Além disso, o estresse oxidativo induzido por endotoxinas pode regular a produção do TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), ocorrendo como um resultado de uma translocação bacteriana ou endotóxica, reduzindo a função em vários estados da doença. O óxido nítrico (NO) tem sido implicado na patogenia da hiperresponsividade vascular (hipotensão no choque séptico). Entretanto, o NO pode não ser o único mediador da lesão tecidual e citotoxicidade causadas pelas endotoxinas. Com isso, se torna influente a avaliação da potencialidade dos radicais livres sobre pacientes com desordens metabólicas em sepse e choque séptico (SAKAGUCHI S. & FURUSAWA, S., 2006).

A manutenção de trocas gasosas em pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI) pode trazer consequências negativas ao organismo. Pacientes com pressão positiva alta, ou com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) acima dos 21% geram estresse oxidativo a níveis em que métodos antioxidantes se tornam ineficazes para o controle (MAZZULLO FILHO, J.B.R., 2012).

Ajustes inadequados de FiO_2 nestes pacientes podem gerar hipóxia ou hiperóxia, que trazem efeitos nocivos ao organismo. As consequências de um hipóxia tecidual são principalmente as alterações celulares, demandadas pela falta de oxigênio, e o aumento do metabolismo anaeróbico. No caso da hiperóxia, o principal mecanismo envolvido nessas lesões é o estresse oxidativo (MAZZULLO FILHO, J.B.R., 2012). Em pacientes com choque séptico, fazendo uso de ventilação mecânica, é possível considerar que este efeito pode ser mais nocivo, sendo, portanto, fundamental o uso do oxigênio de forma adequada para tão somente a manutenção de trocas gasosas e consequente oxigenação tecidual (MAZZULLO FILHO, 2012; RIVERS, et al., 2001)

Estudos confirmam que um estresse oxidativo severo em pacientes sépticos graves, com ressuscitação com fluídos, possuem elevados níveis de substâncias ácido reativas tiobarbitúricas (TBARS), peróxidos lipídicos e a atividade da xantina oxidase. Os próprios níveis de xantina oxidase confirmam a falência do controle

microcirculatório, com conseqüente queda da perfusão tecidual e isquemia (CRIMI, E., 2006; SAKAGUCHI, S. & FURUSAWA, S., 2006).

Além disso, a superóxido dismutase (SOD) tem sido evidenciada como uma molécula importante na proteção celular e tecidual contra os efeitos tóxicos destes radicais superoxidados (SAKAGUCHI, S. & FURUSAWA, S., 2006). Uma combinação de componentes antioxidantes, como a SOD, e imunoestimulantes pode colaborar para a redução do estresse oxidativo, embora ainda haja dificuldades de se estabelecer este conceito, devido a demanda pró-inflamatória que pacientes com choque séptico apresentam em diversas ocasiões (CRIMI, E., 2006; SAKAGUCHI, S. & FURUSAWA, S., 2006).

Alguns marcadores inflamatórios podem identificar o desenvolvimento do estado de choque séptico. A procalcitonina (PCT) é um propeptídeo de 13 kD da calcitonina. Em indivíduos saudáveis, níveis da procalcitonina ficam abaixo de 0,1 ng/mL. Em pacientes com sepse, os níveis de procalcitonina podem aumentar de 5000 até 10000 vezes com a calcitonina ainda na faixa de normalidade (TANG, B., et al, 2007)

Vários estudos confirmam a PCT como marcador de infecções graves e sepse. Pacientes com níveis de PCT menores ou iguais a 0,5 ng/mL têm pouca probabilidade de ter sepse grave ou choque séptico, enquanto níveis acima de um limiar de 2 ng/mL identificam pacientes com alto risco (BEAL, A., et al., 1994; TANG, B., et al., 2007).

Já as interleucinas (IL) estão relacionadas com a gravidade da resposta à infecção ou inflamação. As IL-1 e IL-6 são diretamente relacionadas a estas respostas. Outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) ou IL-10 correlacionam-se fracamente com o curso clínico de pacientes sépticos e muitas vezes não são detectados em pacientes com sepse (BARBOSA, A., et al., 2004).

A mitocôndria também assume um papel importante na energia celular e sua estrutura e função são marcadamente afetadas pela patofisiologia da sepse. Particularmente, a sua alta reatividade compõe o peroxinitrito, gerado pela reação de óxido nítrico e ânions de superoxidase, enzimas de inibição mitocondrial e ácidos nucléicos, proteínas e lipídeos lesados (HUBBARD, et al., 2004). Evidências

científicas demonstram que tanto mediadores pró-inflamatórios quanto o estresse oxidativo prejudicam a funcionalidade de enzimas da cadeia respiratória, gerando alterações estruturais nocivas ao DNA mitocondrial, provocando alterações na produção do ATP celular (WENDEL, M., & HELLER, A.R., 2010). A mitocôndria tem recebido uma grande atenção como mediador da apoptose no choque e trauma (HUBBARD, et al., 2004).

A apoptose mitocondrial geralmente é induzida por citocinas – como TNF- α ou glicocorticoides, e outra citocinas, como IL-1, IL-6 – podem inibi-la. Existem três mecanismos principais para que a mitocôndria seja envolvida na ativação apoptótica, que incluem: a liberação de proteínas que ativam a família das caspases; o rompimento do transporte de elétrons, fosforilação oxidativa e produção de ATP; e alterações no potencial de oxidação celular (OBERHOLZER, C., et al., 2001).

Com a indução de citocinas, acompanhada de um envolvimento de mediadores pró-inflamatórios e de estresse oxidativo, torna-se claro a relação da apoptose em pacientes sépticos, aumentando-se conforme o envolvimento sistêmico na qual o paciente se envolva, como a SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) (HUBBARD, et al., 2004).

A fisioterapia tem demonstrado ser um importante componente no manejo de pacientes em unidades de terapia intensiva e tem demonstrado benefícios a curto e médio prazos. A fisioterapia respiratória resulta em mudanças fisiológicas, tais como alterações significantes nos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e intracranianos. Entretanto, a literatura não permite que se possa concluir os principais efeitos da fisioterapia respiratória sobre pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (WONG, W., et al., 2003; ZEPPOS, et al., 2007).

As técnicas mais comuns usadas pelos fisioterapeutas em uma unidade de terapia intensiva são os posicionamentos, a hiperinsuflação manual, as técnicas percussivas manuais passivas torácicas, as vibrações torácicas, sendo que todas estas técnicas estão associadas à pressão positiva nas vias aéreas (STILLER, K., 2000; WONG, W., et al., 2003).

Técnicas percussivas manuais passivas são técnicas usadas basicamente com o objetivo de mover excessivas secreções brônquicas de zonas periféricas para zonas centrais das vias aéreas (WONG, W., et al., 2003). Embora haja poucos

dados conclusivos (BERNEY, S., et al., 2003; WONG, W., et al., 2003), a remoção de secreções provoca um aumento do espaço fisiológico nas vias aéreas, provocando uma deliberação de fluxo que acarreta em um aumento de volume pulmonar e consequente oxigenação.

A hiperinsuflação manual parece ser a técnica que o fisioterapeuta utiliza com mais estudos e aplicações em estudos. Embora haja efeitos deletérios, principalmente em relação a forma de uso, a hiperinsuflação manual não provoca efeitos hemodinâmicos que se tornem nocivos e proibitivos ao seu uso em pacientes com choque séptico (JELLEMA, W.T., et al., 2000). Em alguns estudos foi possível observar o efeito desta técnica sobre o aumento da pressão intratorácica e consequente melhora da complacência pulmonar (ANNING, L., et al., 2003; JELLEMA, W.T., et al., 2000; STILLER, K., 2000).

Em um estudo foi possível observar uma variação de 6% na pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e 5% na pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) em pacientes críticos recebendo fisioterapia respiratória. Isto demonstra que, embora alguns estudos sejam metodologicamente fracos, é possível observar um efeito no aumento da oxigenação pós-fisioterapia em pacientes críticos (STILLER, K., 2000).

Observa-se hoje em dia a importância da fisioterapia dentro de uma unidade de terapia intensiva. Entretanto não é possível mensurar ou quantificar com clareza as alterações hemodinâmicas que técnicas de fisioterapia respiratória podem proporcionar a pacientes em quadro de choque séptico, tampouco a sua influência nos marcadores inflamatórios e no estresse oxidativo proporcionado por essa condição clínica. Este estudo visa elucidar os efeitos hemodinâmicos, inflamatórios e metabólicos e de estresse oxidativo da fisioterapia respiratória nestes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar o efeito imediato da fisioterapia respiratória sobre os parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com choque séptico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar as repercussões imediatas da aplicação de fisioterapia respiratória convencional sobre:

2.2.1. avaliação do pH (gasometria arterial e venosa);

2.2.2. variáveis clínicas e hemodinâmicas: pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), relação da Relação pressão arterial de oxigênio/Fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂);

2.2.3 lactato sanguíneo;

2.2.4. parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo (TGF- β , NO e TBARS).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Este estudo caracteriza-se como *quasi-experimental*, do tipo antes e depois onde foram avaliadas as variáveis hemodinâmicas, metabólicas, inflamatórias e de estresse oxidativo de pacientes com choque séptico que receberam fisioterapia respiratória convencional.

Foram incluídos nesta pesquisa 30 pacientes internados na unidade de terapia intensiva adulta do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em ventilação mecânica invasiva, sedados, na faixa etária entre 30 e 80 anos, com diagnóstico de choque séptico (critérios de diagnóstico de RIVERS, E., et al. (2001)) e com prescrição de fisioterapia respiratória. A intervenção realizada consistia na primeira fisioterapia respiratória após a prescrição.

Foram excluídos pacientes que estivessem com a fisioterapia respiratória momentaneamente suspensa, com uso de vasopressores superiores a 0,5 mcg/Kg/min e com cardiopatias associadas.

3.2 INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

Os pacientes incluídos neste estudo receberam fisioterapia respiratória convencional, com duração de aproximadamente 15 minutos, que consistia de manobras torácicas manuais, vibrações e hiperinsuflação manual associada à aspiração traqueal. As manobras torácicas manuais **consistem** na produção de uma força mecânica transferida pela parede torácica ao interior das vias aéreas, durante a fase expiratória, objetivando aumento e redirecionamento do fluxo aéreo, visando a reexpansão pulmonar e desobstrução brônquica (SARMENTO, G.L., 2007). As vibrações foram realizadas através da contração isométrica dos músculos do antebraço, trabalhando em sinergia com a palma das mãos perpendicularmente ao tórax, com o objetivo de melhorar a depuração mucociliar. (FELTRIM M.I., 1997). A hiperinsuflação manual foi realizada através de um hiperinsuflador manual (Ambu®)

com pressão inspiratória inferior a 40 cmH₂O, onde ocorre um aumento do volume corrente, gerando uma subsequente melhora na complacência pulmonar, aumento do fluxo inspiratório e mobilização das secreções brônquicas (PARATZ, J., 2002). A aspiração traqueal foi realizada através do uso de sondas de aspiração (CPL®), de tamanho 10 ou 12. Introduziu-se a sonda de maneira lenta e suave objetivando a remoção de secreções. Associou-se o hiperinsuflador manual para a manutenção da oxigenação (SARMENTO, G.J., 2007).

3.3 COLETA DE DADOS

As avaliações e coletas de materiais foram realizadas em dois momentos. A primeira coleta ocorreu antes da sessão de fisioterapia (medida de controle), onde foram coletados os dados hemodinâmicos e clínicos: pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR). Também foi coletado sangue para gasometria arterial (avaliação do pH arterial, pressão arterial de oxigênio (PaO₂), pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂), Bicarbonato (HCO₃) e saturação arterial de oxigênio (SaO₂)) e venosa (avaliação do pH venoso, pressão venosa de oxigênio (PvO₂), pressão venosa de gás carbônico (PvCO₂), Bicarbonato (HCO₃) e saturação venosa de oxigênio (SvO₂)). O plasma foi separado para análise de lactato, substâncias reagentes com ácido tiobarbitúrico (TBARS) e *transforming growth factor* (TGF-β). A segunda coleta ocorreu 15 minutos após o término da intervenção fisioterapêutica, onde foram coletados os mesmos dados da primeira coleta.

3.4 AVALIAÇÕES CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS

As análises clínicas e hemodinâmicas foram avaliadas conforme rotina da unidade, através de um monitor cardíaco, que fornece os dados de FC, SpO₂, PAS, PAD e PAM. A FR foi avaliada através do dado estimado no ventilador mecânico invasivo (Servo®).

3.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE SOFA

O Índice de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) foi avaliado somente no dia onde iria ocorrer a intervenção. O Índice utiliza de seis variáveis que podem pontuar de 1 (um) a 4 (quatro) pontos: Respiratório (através da relação PaO_2/FiO_2); Coagulação (através da quantidade de plaquetas); Fígado (através da bilirrubina); Cardiovascular (através da PAM e/ou uso de vasopressores); Sistema nervoso central (através da escala de Glasgow); e Renal (através da creatinina sérica).

3.6 AVALIAÇÕES GASOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS

As análises gasométricas (arterial e venosa) foram avaliadas por um gasômetro da marca IL®. O lactato plasmático foi realizado por um kit comercial para química seca (VITROS® - Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Gateway, New Jersey, EUA).

3.7 DOSAGEM PLASMÁTICA DE TGF- β

O TGF- β plasmático foi quantificado através da técnica de ELISA com kit da R&D Systems®. Os resultados foram expressos em ng/mL.

3.8 AVALIAÇÕES DOS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO

As substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico foram avaliadas através da reação dos produtos de peroxidação celular com o ácido tiobarbitúrico onde 80% destas substâncias é o malondialdeído. O óxido nítrico (NO) foi avaliado através da reação de *Griess*.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica). As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Para a comparação dos momentos antes e depois, utilizou-se o teste t de *student* pareado. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Foi utilizado o programa *Graphpad Prism*® versão 5.0 para análise dos dados.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

Os familiares dos participantes da pesquisa foram informados do objetivo do estudo e convidados a participar. Os responsáveis pelos participantes, após devidamente esclarecidos sobre a realização da pesquisa, receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HSL / PUCRS (Ofício CEP 1554/11 – Registro 11/05550).

4 RESULTADOS

Um total de 30 pacientes foram admitidos no estudo. A tabela 1 apresenta as características dos pacientes e dados clínicos. O predomínio foi do sexo masculino (67,7%) e a média de idade foi de $61,8 \pm 15,9$ anos. O predomínio foi de pacientes com choque séptico de foco pulmonar, sendo que o índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) desses pacientes foi de $7,9 \pm 3,1$. Foram a óbito 16 pacientes (53,3%).

TABELA 1 – Caracterização da amostra

Variável	
Número de pacientes	30
Sexo M (%)	20 (67,7%)
Idade (anos)	$61,8 \pm 15,9$
Peso (Kg)	$78,3 \pm 18,1$
Tempo UTI (dias)	$17,5 \pm 14,4$
Choque séptico	
<i>Foco pulmonar</i>	19 (63,3%)
<i>Foco abdominal</i>	11 (36,7%)
Motivo da Internação	
<i>Cirurgias abdominais</i>	8 (26,7%)
<i>Pneumonias</i>	20 (66,7%)
<i>Insuficiência Renal</i>	2 (6,7%)
Óbitos	16 (53,3%)
SOFA Dia	$7,9 \pm 3,1$

UTI: Unidade de terapia intensiva; SOFA: *Sequential Organic Failure Assessment*

Em relação a gasometria arterial (Tabela 2), houve um aumento significativo no pH arterial, na PaO₂ e na SaO₂ após 15 minutos da realização da intervenção fisioterapêutica. Houve também uma redução significativa na PaCO₂ após 15 minutos da fisioterapia. Ao avaliar a relação PaO₂/FiO₂ (pressão arterial de oxigênio/

fração inspirada de oxigênio) obteve-se um aumento significativo nos valores deste parâmetro (Figura 1).

TABELA 2 – Dados da gasometria arterial antes e após a realização da fisioterapia respiratória.

	Antes	15 mins após	p
pH	7,385 (7,298-7,443)	7,405 (7,330-7,453)	0,003*
PaCO₂	39,93±12,52	36,13±10,60	0,009*
PaO₂	103,8±41,15	118,8±49,61	0,026*
HCO₃	21,28±4,85	21,80±5,51	0,490
SaO₂	97,50 (94,75-98,80)	98,00 (95,95-99,00)	0,018*

Valores dispostos em média e desvio padrão (variáveis simétricas) e medianas e intervalos interquartis (variáveis assimétricas). *valores de significância estatística obtido por teste t de *student* pareado.

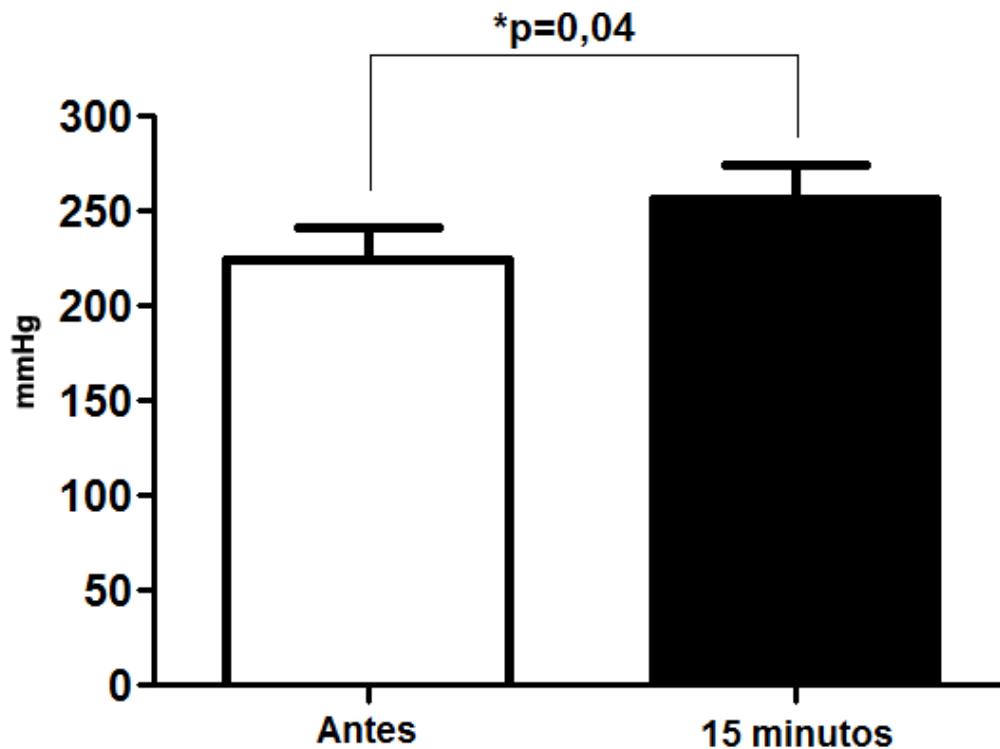


FIGURA 1 – Relação PaO₂/FiO₂ antes e 15 minutos após a fisioterapia. Valores dispostos em média e desvio padrão. * Valor de significância obtido por teste t de *student* pareado. Amostra de 30 pacientes.

Relação antes e 15 minutos após a fisioterapia Nos dados de gasometria venosa não houve diferença significativa na PvCO₂, na PvO₂ e na SvO₂ 15 minutos após a realização da fisioterapia nestes pacientes. No entanto, observou-se um aumento significativo dos valores de pH venoso após 15 minutos da intervenção proposta (Tabela 3).

TABELA 3 – Dados da gasometria venosa antes e após a realização da fisioterapia respiratória.

	Antes	15 mins após	p
pH	7,335 (7,240-7,383)	7,370 (7,268-7,393)	0,001*
PvCO₂	40,50 (36,75-52,50)	41,00 (35,75-48,50)	0,108
PvO₂	45,00 (39,75-47,25)	44,00 (39,00-47,25)	0,671
HCO₃	20,50 (18,08-24,00)	21,60 (18,78-24,40)	0,214
SvO₂	73,80 (66,60-79,63)	73,50 (68,75-79,77)	0,468

Valores dispostos em medianas e intervalos interquartis. *valores de significância estatística obtido por teste t de *student* pareado.

Os resultados clínicos e hemodinâmicos coletados à beira do leito, antes e 15 minutos após a intervenção fisioterapêutica, são apresentados na tabela 4. Observou-se um aumento significativo na SpO₂, porém não houve alterações significativas na FC, FR e nos valores de pressão arterial.

TABELA 4 – Dados de parâmetros clínicos e hemodinâmicos antes e após a realização da fisioterapia respiratória.

	Antes	15 mins após	p
SpO₂	98,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	0,030*
FC	94,40±18,54	96,47±17,02	0,072
FR	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,75-22,00)	0,272
PAS	129,2±24,92	131,5±23,34	0,535
PAD	66,03±13,36	67,10±12,15	0,587
PAM	87,40±17,26	87,67±15,74	0,920

Valores dispostos em média e desvio padrão (variáveis simétricas) e medianas e intervalos interquartis (variáveis assimétricas). *valores de significância estatística obtido por teste t de *student* pareado.

Com relação ao efeito da fisioterapia sobre o lactato, demonstrou-se uma redução significativa nos valores, 15 minutos após a realização da fisioterapia (Figura 2).

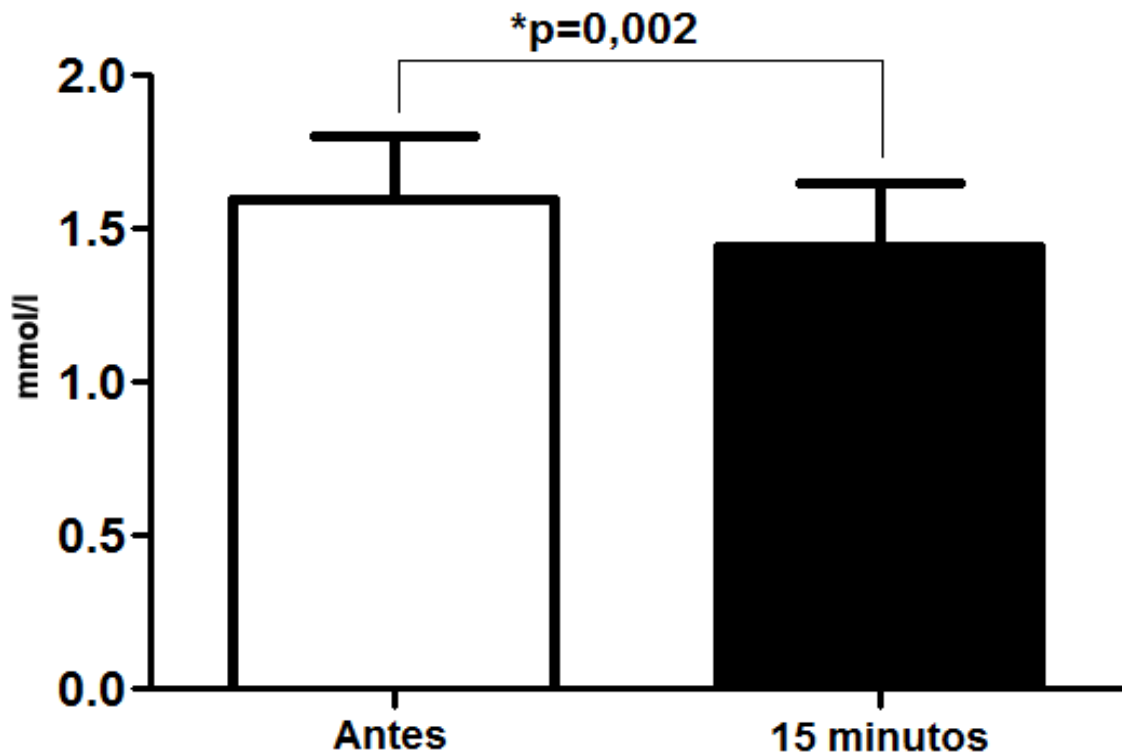


FIGURA 2 – Valores de lactato plasmático antes e 15 minutos após a fisioterapia. Valores dispostos em média e desvio padrão. * Valor de significância obtido por teste t de *student* pareado. Amostra de 30 pacientes.

Nos dados avaliados acerca do estresse oxidativo, a fisioterapia respiratória provocou uma redução significativa nos valores de concentração plasmática de TBARS (Figura 3), entretanto, não houve diferença significativa no NO (Figura 4) e TGF- β (Figura 5).

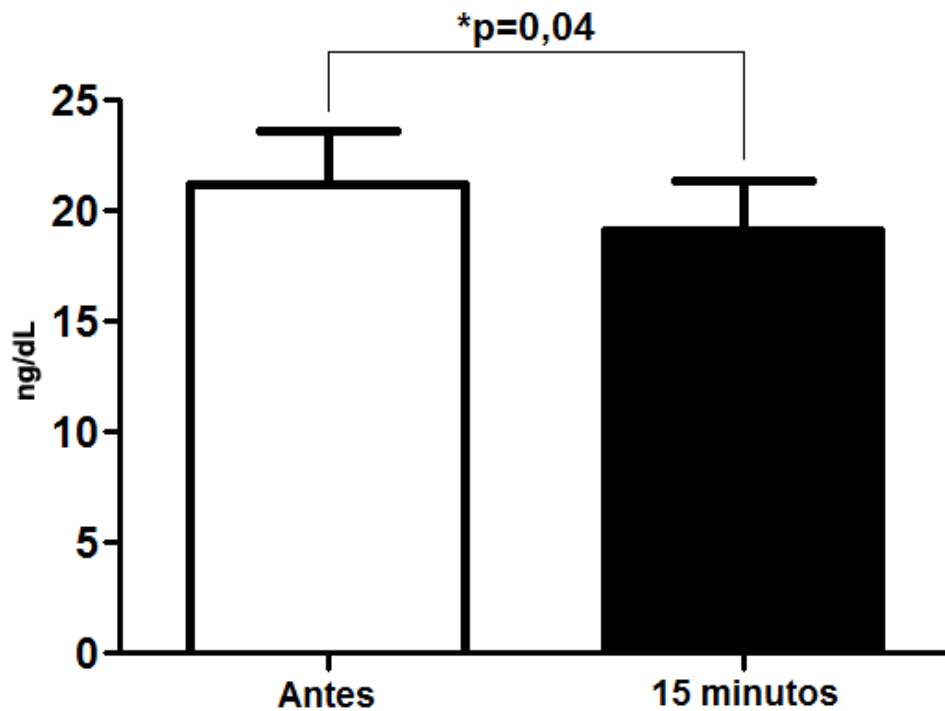


FIGURA 3 – Valores de TBARS plasmático antes e 15 minutos após a fisioterapia. Valores dispostos em média e desvio padrão. * Valor de significância obtido por teste t de *student* pareado. Amostra de 30 pacientes.

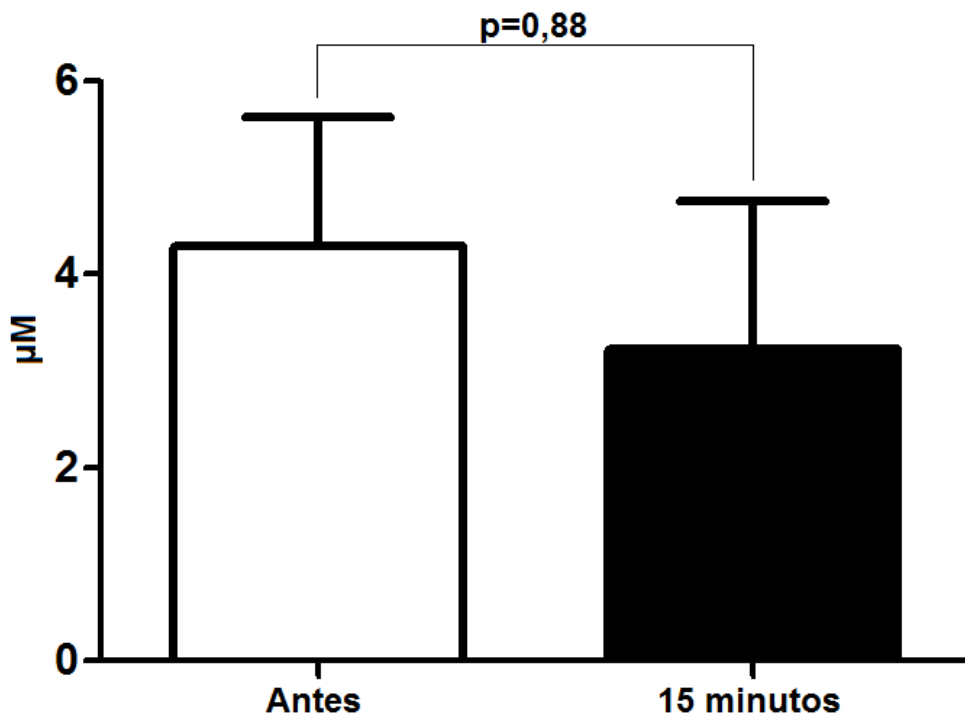


FIGURA 4 – Valores de Óxido Nítrico (NO) antes e 15 minutos após a fisioterapia. Valores dispostos em média e desvio padrão. Valor de p obtido por teste t de *student* pareado. Amostra de 30 pacientes.

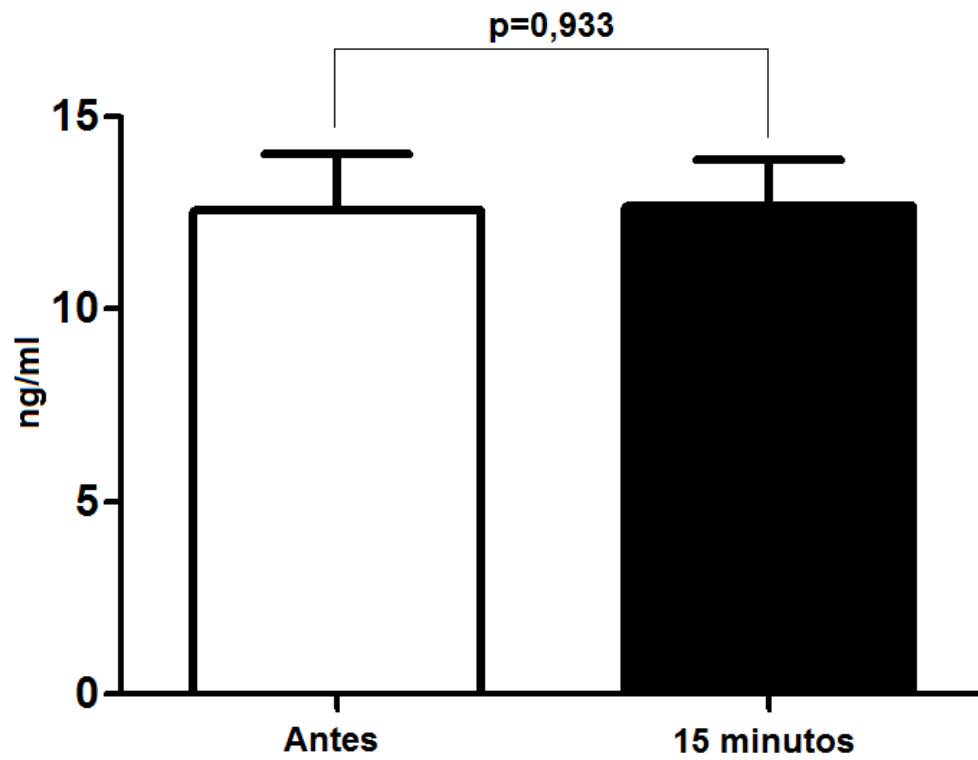


FIGURA 5 – Valores de TGF- β antes e 15 minutos após a fisioterapia. Valores dispostos em média e desvio padrão. Valor de p obtido por teste t de *student* pareado. Amostra de 30 pacientes.

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi conduzido para verificar se a fisioterapia poderia ter efeitos benéficos importantes e imediatos (15 minutos) sobre parâmetros que podem influenciar na sobrevida do paciente com choque séptico. Os resultados indicam que a fisioterapia respiratória conduz a uma melhor oxigenação tecidual com efeitos metabólicos importantes.

Obtivemos um aumento da PaO_2 e isto pode ser considerado como um resultado importante, tendo em vista que a melhora da oxigenação em pacientes com choque séptico abre a possibilidade de uma maior oxigenação nos tecidos, reduzindo isquemias decorrentes das complicações vasculares e possível retardo no processo de disfunção orgânica (MADDIRALA, S. & KHAN, A., 2010; RIVERS et al., 2001).

A elevação nos níveis de PaO_2 parece estar diretamente relacionada com a melhora da capacidade de efetuação de trocas gasosas e consequente hiperoxigenação que a intervenção fisioterapêutica pode proporcionar. Em um estudo (BLATTNER, C. et al., 2008) com pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, foi possível observar esta mesma elevação, utilizando a técnica de hiperinsuflação manual com pressão expiratória positiva final (PEEP). Alguns estudos demonstram que a hiperinsuflação manual pode melhorar a oxigenação arterial pré e pós-aspiração traqueal, bem como o aumento da SaO_2 , também demonstrado em nosso estudo (BERNEY, S., et al., 2002; LEMES, D.A., & GUIMARÃES, F.S., et al., 2009; UNOKI, T.R.N., et al., 2005).

A relação PaO_2/FiO_2 em nosso estudo aumentou significativamente após 15 minutos da intervenção, contrariando dois estudos anteriores (BERNEY, S., et al. 2003; STILLER, K., 2000) que não observaram efeitos sobre este parâmetro. Esse aumento da relação PaO_2/FiO_2 foi devido ao aumento da PaO_2 , já que os valores de FiO_2 não foram modificados durante o período do estudo.

A redução significativa da $PaCO_2$, apresentada em nosso estudo, pode estar relacionada com a melhora da ventilação alveolar, com possível recrutamento de novas vias e consequente melhora na troca gasosa. Estes resultados estão de

acordo com o estudo de BARKER, *et al.* (2002) que realizaram fisioterapia respiratória com hiperinsuflação manual e aspiração traqueal.

Existe uma relação entre a diminuição da PaCO_2 e subsequente aumento do pH venoso. Embora nenhum estudo avaliando o procedimento proposto tenha demonstrado este efeito, acreditamos que o aumento do pH venoso se dá por uma melhor distribuição de oxigênio e redução de gás carbônico, tornando o pH venoso menos acidótico.

Os dados de gasometria venosa do presente estudo foram condizentes com a literatura, na qual não observou-se alterações em diferentes técnicas estudadas (BARKER *et al.*, 2002; STILLER, K., 2000). Em relação aos parâmetros clínicos (Tabela 3), observou-se apenas um aumento significativo na SpO_2 , embora esta alteração (98% vs. 98,5%), seja pouco relevante sobre o ponto de vista clínico.

Como nós tivemos um aumento da PaO_2 , acreditamos que poderia haver uma melhora na perfusão tecidual, por esta razão medimos a concentração plasmática de lactato. Verificamos que a fisioterapia imediatamente reduz esta concentração, mostrando que o procedimento teve um efeito terapêutico importante. Podemos associar essa diminuição a um aumento da PaO_2 , que pode ter provocado um uso mais prolongado da via aeróbica, resultando em menor produção de lactato (DIBARTOLA, S., 2007). Na prática clínica, as diminuições dos níveis de lactato de pelo menos 10% podem ser um bom indicativo de ressuscitação.

No choque séptico, a diminuição da perfusão dos tecidos, ao provocar o aumento do metabolismo anaeróbico, pode causar lesão tecidual direta devido à exaustão de ATP necessário para a manutenção da integridade estrutural das células. Lesões celulares podem ser intensificadas por radicais livres quando a oferta de O_2 segue um período de disóxia. No nosso estudo, avaliamos a concentração plasmática de TBARS, que é resultado da ação deletéria dos radicais livres sobre as células. Nossos resultados mostram uma queda significativa da TBARS plasmática, mostrando uma ação benéfica protetora contra a deterioração celular provocada pelo choque séptico. Este efeito rápido e importante se deve, provavelmente, ao aumento da PaO_2 provocado pelo procedimento fisioterapêutico.

Diante destes resultados, decidimos avaliar a formação de NO, que além de ser um radical livre, é um importante parâmetro inflamatório. Nossos resultados não mostraram diferenças significativas deste parâmetro 15 minutos após a fisioterapia. Acreditamos que este resultado se deve ao tempo que foi utilizado em nosso estudo, já que o NO necessita de uma rota metabólica para a sua síntese, ou seja, pode se necessitar um tempo maior para avaliar este efeito.

Entre as citocinas induzidas pelo choque séptico, IL-1 e TNF α são as chaves para o desenvolvimento da gravidade da doença. Entretanto, terapias que neutralizam estas citocinas têm sido ineficazes em melhorar a sobrevivência dos pacientes. Durante a evolução da doença, o LPS, produto das bactérias gram negativas, provocam apoptose dos linfócitos, com isso diminuindo as defesas contra a infecção e piorando o quadro clínico do paciente. A diminuição da apoptose das células imunocompetentes pode levar a um aumento das defesas do organismo, com conseqüente aumento das citocinas antiinflamatórias, onde se destacam a IL-10 e o TGF- β , que também possui uma forte propriedade imunossupressora. Baseado nessas premissas, resolvemos avaliar a concentração plasmática de, TGF- β . já que não obtivemos uma diminuição significativa do NO, importante metabólico inflamatório. Nossos resultados não mostraram diferenças após 15 minutos de tratamento, mostrando, mais uma vez que o tratamento não altera o quadro inflamatório do paciente no curto espaço de 15 minutos.

6 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que a fisioterapia respiratória provoca efeitos imediatos, melhorando a oxigenação, diminuindo o lactato e o dano oxidativo em pacientes com choque séptico, porém sem provocar alterações nos parâmetros inflamatórios e hemodinâmicos.

REFERÊNCIAS:

ANNING L., PARATZ J., WONG W.P., WILSON K. Effect of manual hyperinflation on haemodynamics in an animal model. **Phys Research Int**, v.8, n.3, p.155-163, 2003.

BARBOSA, A., et al. Critérios para Diagnóstico e Monitorização da Resposta Inflamatória. **Rev Bras Ter Intens**, v.16, n.2, p.105-108, 2004.

BARKER, M., ADAMS, S. An Evaluation of a single chest physiotherapy treatment on mechanically ventilated patients with acute lung injury. **Phys Res Int**, v.7, n.3, p.157-169, 2002.

BEAL A., et al. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. **JAMA**, v. 271, p.226-233, 1994.

BERNEY S. & DENEHY L. A comparison of the effects of manual and ventilation hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. **Physiother Res Int**, v.7, n.2, p.100-108, 2002.

BERNEY S. & DENEHY L. The effect of physiotherapy treatment on oxygen consumption and haemodynamics in patients who are critically ill. **Aus J Physiot**, v.49, p.99-105, 2003.

BLATTNER, C., GUARAGNA, J.C., SAADI, E. Oxygenation and static compliance is improved immediately after early manual hyperinflation following myocardial revascularisation: a randomised controlled trial. **Aus J of Phys**, v.54, p.173-178, 2008.

CRIMI, E., et al. The role of oxidative stress in adult critical care. **Free Radical Biology & Medicine**, v.40, p.398-406, 2006.

DIBARTOLA, S. Anormalidades de fluídos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais. **Roca**, v.3, p.367-368, 2007.

FELTRIM, M. I. & PARREIRA, V.F.. Consenso de Lyon 1994-2000. **Kinesiologia**. 1997.

HUBBARD et al. The Role of the Mitochondrion in trauma and shock. **Shock**, v.22, n.5, p.395-402, 2004.

JELLEMA W.T., et al. Hemodynamic effects of intermittent manual lung hyperinflation in patients with septic shock. **Heart and Lung**, v.29, p.356-366, 2000.

JONES, A.E., et al. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v.303, n.8, p.739-746, 2010.

KAUSS, I.A.M., et al. The Epidemiology of Sepsis in a Brazilian Teaching Hospital. **Braz J Infect Dis**. v. 14, n. 3, p. 264-270, 2010.

- LEMES D.A., GUIMARÃES F.S. O uso da hiperinsuflação manual como recurso fisioterapêutico em unidade de terapia intensiva. **Rev Bras Terapia Int**, v.19, n.2, p.222-225, 2007.
- MADDIRALA, S. & KHAN, A. Optimizing hemodynamic Support in Septic Shock Using Central and Mixed Venous Oxygen Saturation. **Crit Care Clin**, v. 26, n. 2, p. 323-333, 2010.
- MAZZULO FILHO, J.B.R. et al. Os efeitos da ventilação mecânica no estresse oxidativo. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 24, n. 1, p. 23-29, 2012.
- NGUYEN H.B., et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. **Ann Emerg Med**, v.48, p.28-54, 2006.
- OBERHOLZER, C., et al. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. **FASEB J**, v.15, p.879–892, 2001.
- OTERO, R., et al. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited: Concepts, Controversies, and Contemporary Findings. **Chest**, v.130, p. 1579-1595, 2006.
- PARATZ, J., LIPMAN, J., McAULIFFE, M. Effect of Manual Hyperinflation on Hemodynamics, Gas Exchange, and Respiratory Mechanics in Ventilated Patients. **J Int Care Med**, v.17, n.6, p.317-323, 2002.
- POPE J.V., et al. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO₂) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. **Ann Emerg Med**, v. 55, p.40-46, 2010.
- REGUEIRA T. & ANDRESEN M. Manipulación del transporte y consumo de oxígeno en la sepsis. **Rev Med Chile**, v.138, p. 233-242, 2010.
- RIVERS, E., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N Engl J Med**, v. 345, p.1368-1377, 2001.
- SAKAGUCHI S. & FURUSAWA S. Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v.47, p.167-177, 2006.
- SARMENTO, G.L. Fisioterapia respiratória no paciente clínico: Rotinas clínicas. **Manole**. 2ª ed. Barueri, SP, 2007.
- STILLER, K. Physiotherapy in Intensive Care: Towards an Evidence-Based Practice. **Chest**, v.118, p.1801-1813, 2000.
- TANG, B., et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v.7, p.210-217, 2007.
- UNOKI, T.R.N., et al. Effects of Expiratory Rib-Cage Compression on Oxygenation, Ventilation, and Airway-Secretion Removal in Patients Receiving Mechanical Ventilation. **Respir Care**, v.50, n.11, p.1430-1437, 2005.

VICENT, J.L., et al. The SOFA (Sepsis.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Med**, v.22, p.707-710, 1996.

WENDEL, M. & HELLER, A.R. Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. **Wien Med Wochenschr**, v.160, n.5-6, p.118-123, 2010.

WONG, W. et al. Hemodynamic and ventilatory effects of manual respiratory physiotherapy techniques of chest clapping, vibration, and shaking in an animal model. **J Appl Physiol**, v.95, p.991-998, 2003.

ZEPPOS et al. Physiotherapy intervention in intensive care is safe: an observational study. **Aus J of Physiot**, v.53, p.279-283, 2007.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Efeitos da fisioterapia respiratória sobre parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em pacientes com choque séptico

Gostaríamos de convidar os senhores (paciente e familiar) a participar do projeto de pesquisa intitulado “Efeitos da fisioterapia respiratória sobre parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em pacientes com choque séptico”. Os resultados deste projeto possibilitarão ao pesquisador obter dados sobre o efeito da fisioterapia respiratória em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulta do Hospital São Lucas da PUCRS. A fisioterapia respiratória consiste em pressões no peito do paciente com o objetivo de soltar a secreção e encher o pulmão com mais ar. Depois o paciente será aspirado com o objetivo de retirar o catarro. Para avaliarmos o efeito deste procedimento, há a necessidade de coletar uma pequena quantidade de sangue antes e após a fisioterapia. Estas amostras de sangue serão analisadas pelos pesquisadores e de forma que nenhuma informação do responsável ou do paciente será revelada na pesquisa, mantendo estas informações em sigilo. Serão expostos no projeto apenas dados e números.

Eu,.....(responsável pelo paciente) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito dos procedimentos utilizados e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira, pesquisador responsável, e Rafael Saldanha dos Santos, certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa referentes ao paciente serão confidenciais, e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, em face de estas informações, sem qualquer tipo de prejuízo para a assistência do mesmo.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira (pesquisador responsável) no telefone (51) 3353-4147. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar Rafael Saldanha dos Santos, pelo telefone (51) 3320-3256/9253-0066. Posso Também ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pelo telefone (51) 33203345 a fim de esclarecer qualquer dúvida.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	____/____/____
Nome do Responsável	Assinatura do Responsável	Data
_____	_____	____/____/____
Nome do Pesquisador	Assinatura do Pesquisador	Data

ANEXO B – Carta de Aprovação do Comitê de Ética

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1554/11

Porto Alegre, 21 de outubro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05550 intitulado **“Efeitos da fisioterapia respiratória sobre parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em pacientes com choque séptico”**

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Jarbas Rodrigues de Oliveira
FABIO
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO C – Carta de Submissão do Artigo

Submission Confirmation

em.icme.0.30b174.36f9790e@editorialmanager.com em nome de Intensive Care Medicine - Editorial Office [anitha.selvarajan@springer.com]

Enviado: sexta-feira, 25 de janeiro de 2013 14:25

Para: Jarbas Rodrigues de Oliveira

Dear Dr. Jarbas de Oliveira,

Thank you for submitting your manuscript,
"Immediate effects of chest physiotherapy on the hemodynamic, metabolic and inflammatory parameters and oxidative stress in patients with septic shock", to Intensive Care Medicine

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://icme.edmgr.com/>

Your username is: joliveira
Your password is: deoliveira25762

Springer offers authors the option of making their articles available with open access via our OPEN CHOICE program. We advise you to familiarise yourself with the details of Springer Open Choice in advance, to be able to decide quickly should your paper be accepted for publication. Further information can be found at www.springer.com/openchoice.

With kind regards,

Journals Editorial Office ICME
Springer

ANEXO D – Artigo em inglês**Immediate Effects of Respiratory Physiotherapy on Hemodynamic, Metabolic and Oxidative Stress Parameters in Patients with Septic Shock**Rafael Saldanha dos Santos¹Márcio Vinicius Fagundes Donadio^{2,3}Gabriela Viegas da Silva³Clarissa Netto Blattner²Fernanda Bordignon Nunes³Denizar Alberto da Silva Melo^{2,3}Fernando Suparregui Dias⁴Eamim Daidre Squizani³Leonardo Pedrazza³Isabella Gadegast³Jarbas Rodrigues de Oliveira^{1,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

² Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia – PUCRS

³ Laboratório de Biofísica Celular e Inflamação - PUCRS

⁴ Chefe da Unidade de Terapia Intensiva – Hospital São Lucas (PUCRS)

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Address author:

CEP

E-mail: Jarbas@pucrs.br

Phone Number: +55(51)

ABSTRACT

Introduction: Septic shock is one of the greatest health problems worldwide, affecting millions of people a year. It presents as a continuum of infectious events and interactions between pathogens caused by the relationship between apoptotic, anti-inflammatory and inflammatory mediators, generating tissue hypoxia and hypovolemia, and increased oxidative stress. Respiratory physiotherapy can help increase oxygenation and improve gas exchanges. The purpose of this study was to evaluate the immediate effect of respiratory physiotherapy on hemodynamic, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in patients with septic shock.

Methods: Before and after *quasi-experimental* study in thirty patients in septic shock, who underwent respiratory physiotherapy, without associated heart diseases and with vasopressors less than 0.5 mL/Kg/min. Venous and arterial blood gas, clinical and hemodynamic data, inflammatory data, lactate and oxidative stress were evaluated before and 15 minutes after physiotherapy.

Results: Thirty patients with a mean age of 61.77 ± 15.91 years and SOFA of 7.9 ± 3.1 were included. Respiratory physiotherapy caused a reduction of pH ($p=0.003$), PaCO_2 ($p=0.009$), lactate ($p=0.0002$) and TBARS ($p=0.04$) and an increase of PaO_2 ($p=0.026$), SaO_2 ($p=0.018$) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.04$) ratio, 15 minutes after it was applied.

Conclusion: The results indicate that respiratory physiotherapy has immediate effects, improving oxygenation, reducing lactate and oxidative damage in patient in septic shock. However, it does not cause alterations in the inflammatory and hemodynamic parameters.

Key-words: Septic shock; respiratory physiotherapy; oxidative stress; lactate; oxygen.

INTRODUCTION

Severe sepsis (an infection that leads to secondary acute organic dysfunction) and septic shock (severe sepsis with irreversible hypotension and resuscitation with fluids) are two of the greatest health problems, affecting millions of individuals worldwide every year [1].

Sepsis is a continuum of infectious events and interactions between pathogens with hemodynamic consequences caused by the relationship between apoptotic, anti-inflammatories and pro-inflammatories mediators [1]. The primary stages of sepsis can be accompanied by circulatory failure resulting from hypovolemia, myocardial depression, increased metabolic rate and abnormalities of perfusion – between the oxygen demand and reserve ratio – causing global tissue hypoxia [2,3].

In septic shock, metabolic acidosis is characterized by a pH less than 7.35 and high base excess, with a reduction of the bicarbonate content. There may be an elevation of the serum lactate levels which give these patients a worse prognosis. However, there are other factors that can cause the elevation of serum lactate and are not necessarily connected to infection and mitochondrial dysfunction [2].

Oxidative stress is one of the main contributing factors to increased mortality in several diseases, including septic shock. Oxidative stress caused by endotoxins can diminish the free radical catalysts or suppressors. Besides, oxidative stress, induced by endotoxins, may regulate the production of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), occurring as the result of bacterial or endotoxic translocation, reducing the function in several states of the disease. Nitric Oxide (NO) has been implicated in the pathogeny of vascular hyperresponsivity (hypotension in septic shock). However, NO may not be the only mediator of tissue injury and cytotoxicity caused by the endotoxins. Therefore it is important to evaluate the potential of free radicals in sepsis and septic shock patients with metabolic disorders [4]. Indeed, the mitochondrion also plays an important role in cellular energy and its structure and function are markedly affected by the physiopathology of sepsis. Its high reactivity, in particular, composes the peroxy nitrite, generated by the reaction of nitric oxide and superoxidase anions, mitochondrial inhibition enzymes and nucleic acids, proteins and injured lipids [5].

Physiotherapy has proved to be an important component in the management of patients in intensive care units, and has shown short and medium-term benefits. Respiratory physiotherapy results in physiological changes such as significant alterations in the hemodynamic, respiratory and intracranial parameters. However, so far, the literature does not allow any conclusions about the main effects of respiratory physiotherapy on patients in an intensive care unit [6,7].

Although many studies evaluate the hemodynamic effects of respiratory physiotherapy, their repercussion in critical patients is not yet clear, either because the sample size is small, or because many different techniques are used [7,8]. Considering these limitations, the purpose of this study is to evaluate the immediate effect of respiratory physiotherapy on the hemodynamic, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters, in patients with septic shock hospitalized in an adult intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS

This study is characterized as *quasi-experimental*, of the before and after type, in which the hemodynamic, metabolic, inflammatory and oxidative stress variables of patients in septic shock who received conventional respiratory physiotherapy were evaluated.

The study included 30 patients in the adult intensive care unit at Hospital São Lucas at the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, under invasive mechanical ventilation, sedated, aged 30 to 80 years, with a diagnosis of septic shock (diagnostic criteria of Rivers and collaborators [3]) and with a prescription for respiratory physiotherapy. The intervention performed consisted of the first respiratory physiotherapy after it had been prescribed.

Patients whose respiratory physiotherapy had been momentarily suspended, using vasopressors higher than 0.5 mL/Kg/min and with associated heart diseases were excluded.

Physiotherapeutic Intervention

The patients included in this study received conventional respiratory physiotherapy, lasting approximately 15 minutes, which consisted of manual chest maneuvers, vibrations and manual hyperinflation associated with tracheal aspiration. The thoracic maneuvers consist of producing mechanical force transferred through the chest wall into the airways during the expiratory phase, for the purpose of increasing and redirecting air flow, for pulmonary reexpansion and airway clearance [9]. The vibrations were performed by isometric contraction of the forearm muscles, working in synergy with the palms of the hands perpendicular to the chest, in order to improve mucociliary depuration [10]. Manual hyperinflation was performed using a manual hyperinflation device (Ambu®) with inspiratory pressure less than 40 cmH₂O, inducing a tidal volume increase and generating subsequent improvement in the pulmonary compliance, inspiratory flow and bronchial secretions clearance [11]. Tracheal aspiration was performed using size 10 or 12 aspiration cannula (CPL®), which was introduced slowly and gently to remove secretions. The manual hyperinflation device was associated to keep up oxygenation [9].

Data collection

The evaluations and collections of materials were performed at two points in time. The first collection occurred before the physiotherapy session (control measure) including hemodynamic and clinical data: mean arterial pressure (MAP), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR) and respiratory rate (RR). Blood was also collected for arterial (arterial pH, arterial oxygen partial pressure (PaO₂), arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO₂), bicarbonate (HCO₃) and arterial oxygen saturation (SaO₂)) and venous gasometry (venous pH, venous oxygen partial pressure PvO₂), venous carbon dioxide partial pressure (PvCO₂), bicarbonate (HCO₃) and venous oxygen saturation (SvO₂)). The plasma was separated to analyze lactate, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and *transforming growth factor* (TGF-β). The second collection occurred 15 minutes after ending the physiotherapeutic intervention, when the same data were collected as at the first collection.

Clinical and hemodynamic evaluations

The clinical and hemodynamic analyses were evaluated according to the routine of the unit, using a heart monitor that supplies the data for HR, SpO₂, SAP, DAP and MAP. RR was evaluated through the data estimated on the invasive mechanical ventilator (Servo®).

Blood gas and biochemical evaluations

Blood gasometry (arterial and venous) was evaluated using an IL® analyzer. Plasma lactate was measured using a commercial kit for dry chemistry (VITROS® - Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Gateway, New Jersey, USA).

Plasma TGF-β measurement

The TGF-β plasma dosage was measured using the ELISA technique with a kit from *R&D Systems*®. The results were expressed in ng/mL.

Evaluations of oxidative stress parameters

Thiobarbituric acid reagent substances were evaluated through the reaction of cellular peroxidation products with the thiobarbituric acid, where 80% of these substances are malondialdehyde. NO was evaluated using the *Griess* reaction.

Statistical Analysis

The quantitative variables were described using mean and standard deviation (symmetrical distribution) or median and interquartile range (asymmetrical distribution). The qualitative variables were described by absolute and relative frequencies. The paired Student t test was used to compare the moments before and after. The results were considered significant when $p < 0.05$. The *Graphpad Prism*® program, version 5.0 was used for data analysis.

Ethical aspects

The family of the participants in the study was informed of the study aim and invited to participate. After the study to be performed was appropriately explained to the individuals responsible for the participants, they received and signed the Free Informed Consent. The study was approved by the University Ethics and Research Committee (approval number 11/05550).

RESULTS

A total of 30 patients were included in the study. Table 1 shows the characteristics and clinical data of the patients. They were mainly male (67.7%) and the mean age was 61.8 ± 15.9 years. Patients in septic shock with a pulmonary infection origin predominated and the SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) index of these patients was 7.9 ± 3.1 . Sixteen patients (53.3%) died.

As to the arterial blood gasometry (Table 2), there was a significant increase in arterial pH, PaO₂ and in SaO₂ 15 minutes after physiotherapeutic intervention. There was also a significant reduction in PaCO₂ 15 minutes after physiotherapy. When evaluating the PaO₂/FiO₂ (arterial pressure of oxygen/ inspired fraction of oxygen) ratio, a significant increase was obtained (Figure 1).

In the venous blood gasometry data, there was no significant difference in PvCO₂, PvO₂ and SvO₂ 15 minutes after these patients had physiotherapy. However, a significant increase in venous pH was seen 15 minutes after the intervention (Table 3).

The clinical and hemodynamic results collected at the bedside before and 15 minutes after the physiotherapeutic intervention are shown in table 4. A significant increase in SpO₂ was observed, but there were no significant alterations in HR, RR and in the arterial pressure values.

As to the effect of physiotherapy on lactate, a significant reduction was shown 15 minutes after physiotherapy (Figure 2). In the oxidative stress data evaluation, respiratory physiotherapy provoked a significant reduction in the TBARS plasma

concentration (Figure 3), but there was no significant difference in NO (Figure 4) and TGF- β (Figure 5).

DISCUSSION

This study was conducted to find out whether physiotherapy can have major and immediate beneficial effects (15 minutes) on parameters that can influence the survival of the patient in septic shock. The results indicate that respiratory physiotherapy is conducive to better tissue oxygenation with important metabolic effects.

Fifteen minutes after the intervention, it was possible to detect important beneficial effects in these patients. We obtained an elevation of the PaO₂ and this can be considered an important result, considering that improved oxygenation in patients with septic shock makes it possible to have greater tissue oxygenation, reducing ischemias that result from vascular complications and a possible delay in the organic dysfunction process [1,3]. The elevation of PaO₂ levels appears to be directly related to improvement in the gas exchange capacity and consequent hyperoxygenation, which may be provided by the physiotherapeutic intervention. In a previous study [12] on patients during the immediately postoperative period of heart surgery, this same elevation could be seen, using the manual hyperinflation technique with positive end expiratory pressure (PEEP). Also, some studies show that manual hyperinflation can improve pre and post tracheal aspiration arterial oxygenation, as well as the SpO₂, which was also demonstrated in our study [13-15].

The PaO₂/FiO₂ ratio significantly increased 15 minutes after intervention in our study. This is the contrary of what is shown by two previous studies [8,13] which did not find any effects on this parameter. This increase in the PaO₂/FiO₂ ratio was due to the increase in PaO₂, since the FiO₂ values were not modified during the period of the study.

The significant reduction in PaCO₂, shown in our study, may be related to the improved alveolar ventilation, with possible recruitment of new pathways and consequent improvement of the gas exchange. These results agree with the study by

Barker and collaborators [17] that performed respiratory physiotherapy with manual hyperinflation and tracheal aspiration. Also, there is a relationship between the reduction of PaCO₂ and the subsequent increase of venous pH. Although no study evaluating the proposed procedure has demonstrated this effect, we believe that the increase in venous pH occurs due to a better distribution of oxygen and reduction of CO₂, resulting in a less acidotic venous pH.

The venous blood gasometry data in the present study were in accordance with the literature, in which no alterations were observed in different techniques studied [8,17]. As to the clinical parameters (Table 3), only a significant SpO₂ increase was observed, although this alteration (98% vs. 98,5%) is not relevant from the clinical perspective.

We have also demonstrated an increased PaO₂, which we believe that there could be an improvement in tissue perfusion. For this reason we measured the plasma lactate concentration. We found that physiotherapy immediately reduces this concentration, showing that the procedure had a significant therapeutic effect. We can associate this reduction with an increase in PaO₂, which may have provoked a longer use of the aerobic route, resulting in a lower lactate production [18]. In clinical practice the reductions of at least 10% in lactate production may be a good indication of resuscitation.

In septic shock, when the tissue perfusion is reduced, it causes an increase of the anaerobic metabolism and may cause direct tissue injury because of the exhaustion of Adenosine Triphosphate (ATP) needed to maintain the structural integrity of the cells. Cellular lesions may be intensified by free radicals when the offer of O₂ follows a period of dysoxia. In our study, we evaluated the plasma concentration of TBARS, which results from the deleterious action of free radicals on the cells. Our results show a significant drop in the plasma TBARS, showing a beneficial protective action against the cell deterioration caused by septic shock. This rapid and important effect is probably due to increased PaO₂ provoked by the therapeutic procedure. Considering these results we decided to evaluate the formation of NO, which besides being a free radical is a major inflammatory parameter. Our results did not show significant differences of this parameter 15 minutes after physiotherapy. We believe that this result is due to the time used in our

study, since the NO needs a metabolic route for synthesis, ie., more time may be needed to evaluate this effect.

Among the cytokines induced by septic shock, IL-1 and TNF α are the keys to the development of severity of the disease. However, therapies that neutralize these cytokines have not been able to improve patient survival. During the course of the disease, the LPS, a product of gram negative bacteria, provoke apoptosis of the lymphocytes, thus diminishing the defenses against infection and worsening the clinical picture of the patient. The reduction of the apoptosis of immunocompetent cells may raise the organism defenses, with consequent increase of antiinflammatory cytokines, mainly IL-10 and TGF- β which also has a strong immunosuppressive property. Based on these premises, we decided to evaluate the plasma concentration of TGF- β , since we did not obtain a significant reduction of NO, an important metabolic inflammatory agent. However, our results did not show differences 15 minutes after treatment, once again showing that the treatment does not alter the inflammatory picture of the patient in the short time (15 minutes).

CONCLUSION

The results indicate that respiratory physiotherapy provokes immediate effects improving oxygenation and diminishing lactate and oxidative damage in patients with septic shock, but it does not provoke alterations in the inflammatory and hemodynamic parameters.

TABLE 1 – Characteristics and clinical data of the patients.

Variable	
Number of patients	30
Male sex	20 (67,7%)
Age (years)	61,8 ± 15,9
Weight (Kg)	78,3 ± 18,1
Days in ICU	17,5 ± 14,4
Septic Shock	
<i>Pulmonary origin</i>	19 (63,3%)
<i>Abdominal origin</i>	11 (36,7%)
Cause of admission	
<i>Abdominal surgery</i>	8 (26,7%)
<i>Pneumonia</i>	20 (66,7%)
<i>Renal Failure</i>	2 (6,7%)
Death	16 (53,3%)
SOFA	7,9 ± 3,1

ICU: Intensive Care Unit; SOFA: *Sequential Organic Failure Assessment*

TABLE 2 – Arterial gasometry data before and after respiratory physiotherapy.

	Before	15 min after	p
pH	7,385 (7,298-7,443)	7,405 (7,330-7,453)	0,003*
PaCO₂	39,93±12,52	36,13±10,60	0,009*
PaO₂	103,8±41,15	118,8±49,61	0,026*
HCO₃	21,28±4,85	21,80±5,51	0,490
SaO₂	97,50 (94,75-98,80)	98,00 (95,95-99,00)	0,018*

Values are presented as mean and standard deviation (symmetric variables) and median and interquartile range (asymmetric variables). *Indicate significant differences by the paired student t test.

TABLE 3 – Venous gasometry data before and after respiratory physiotherapy.

	Before	After 15 min	p
pH	7,335 (7,240-7,383)	7,370 (7,268-7,393)	0,001*
PvCO₂	40,50 (36,75-52,50)	41,00 (35,75-48,50)	0,108
PvO₂	45,00 (39,75-47,25)	44,00 (39,00-47,25)	0,671
HCO₃	20,50 (18,08-24,00)	21,60 (18,78-24,40)	0,214
SvO₂	73,80 (66,60-79,63)	73,50 (68,75-79,77)	0,468

Values are presented as interquartile range (asymmetric variables). *Indicate significant differences by the paired student t test.

TABLE 4 – Clinical and hemodynamic data before and after respiratory physiotherapy.

	Before	15 mins after	p
SpO₂	98,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	0,030*
HR	94,40±18,54	96,47±17,02	0,072
RR	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,75-22,00)	0,272
SAP	129,2±24,92	131,5±23,34	0,535
DAP	66,03±13,36	67,10±12,15	0,587
MAP	87,40±17,26	87,67±15,74	0,920

Values are presented as mean and standard deviation (symmetric variables) and median and interquartile range (asymmetric variables). *Indicate significant differences by the paired student t test.

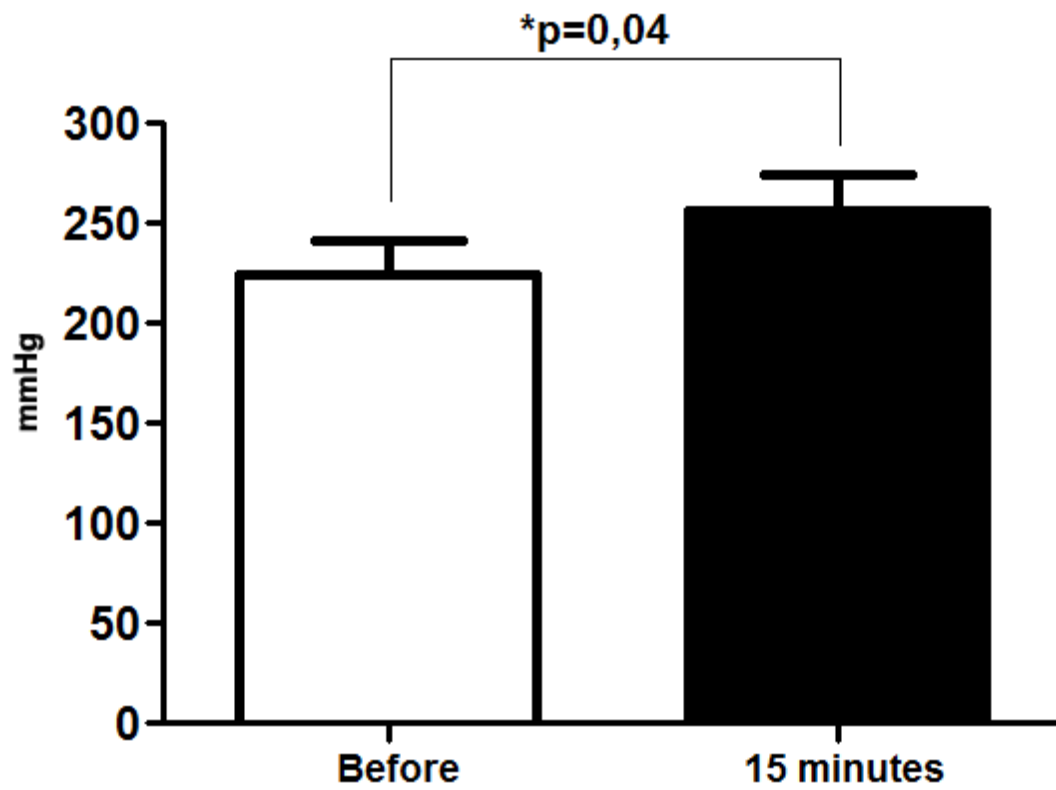
FIGURE 1 – PaO₂/FiO₂ ratio before and 15 minutes after respiratory physiotherapy.

FIGURE 2 – Serum lactate values before and 15 minutes after respiratory physiotherapy.

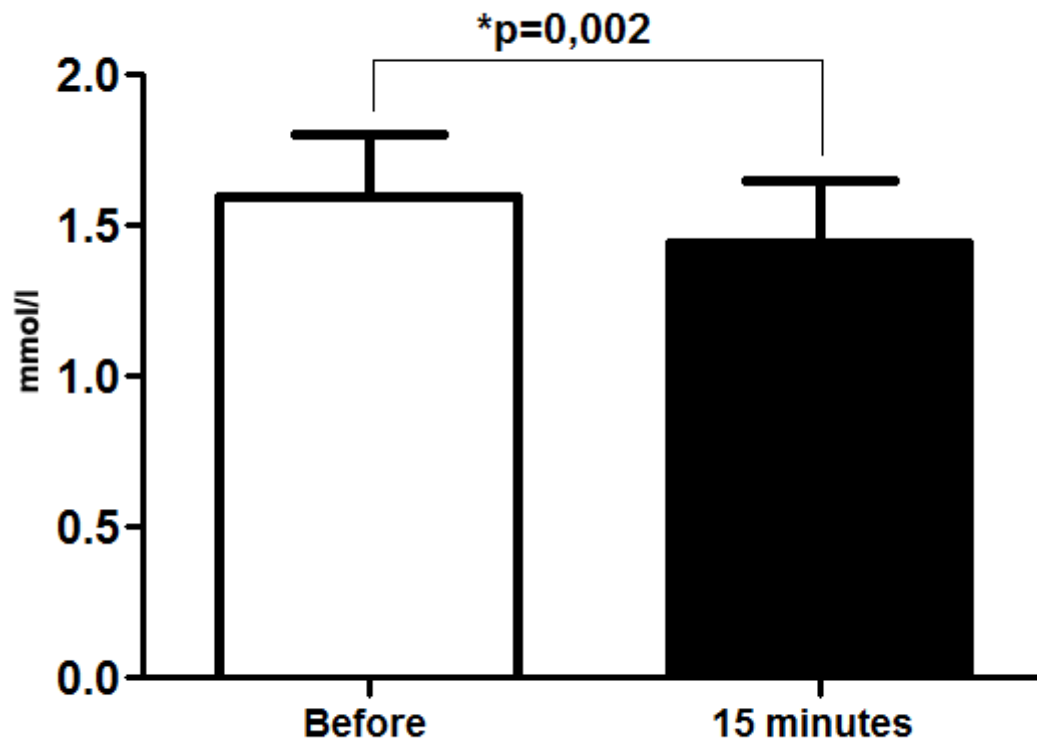


FIGURE 3 – TBARS values before and 15 minutes after respiratory physiotherapy.

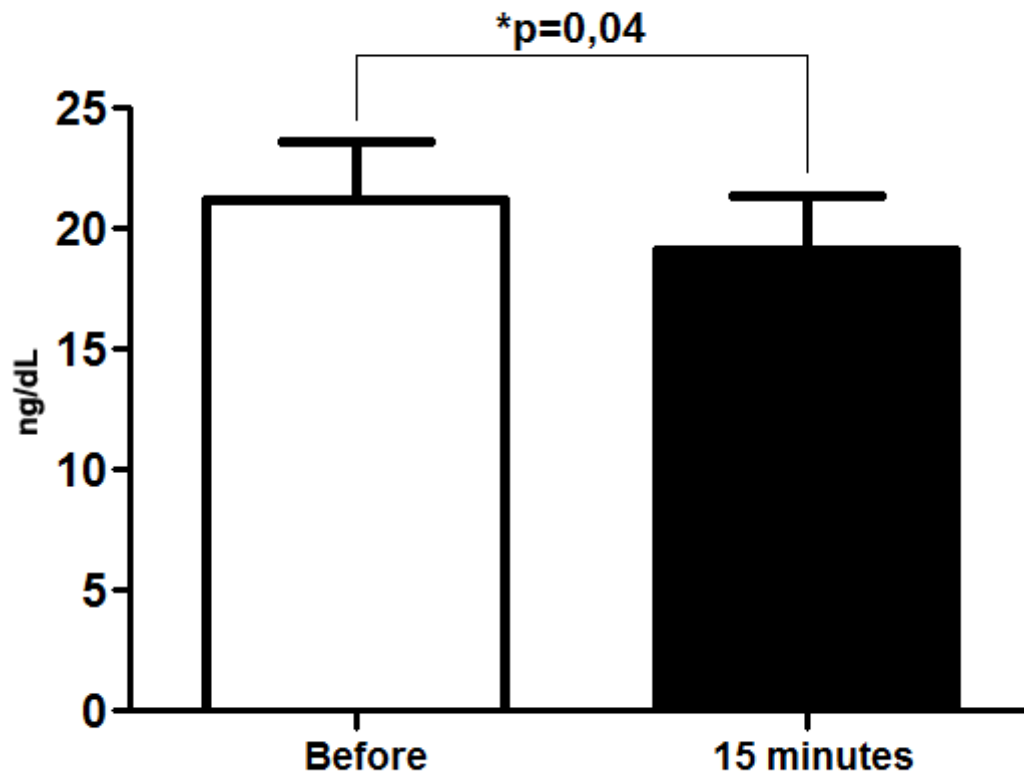


FIGURE 4 – Nitric Oxide (NO) values before and 15 minutes after respiratory physiotherapy.

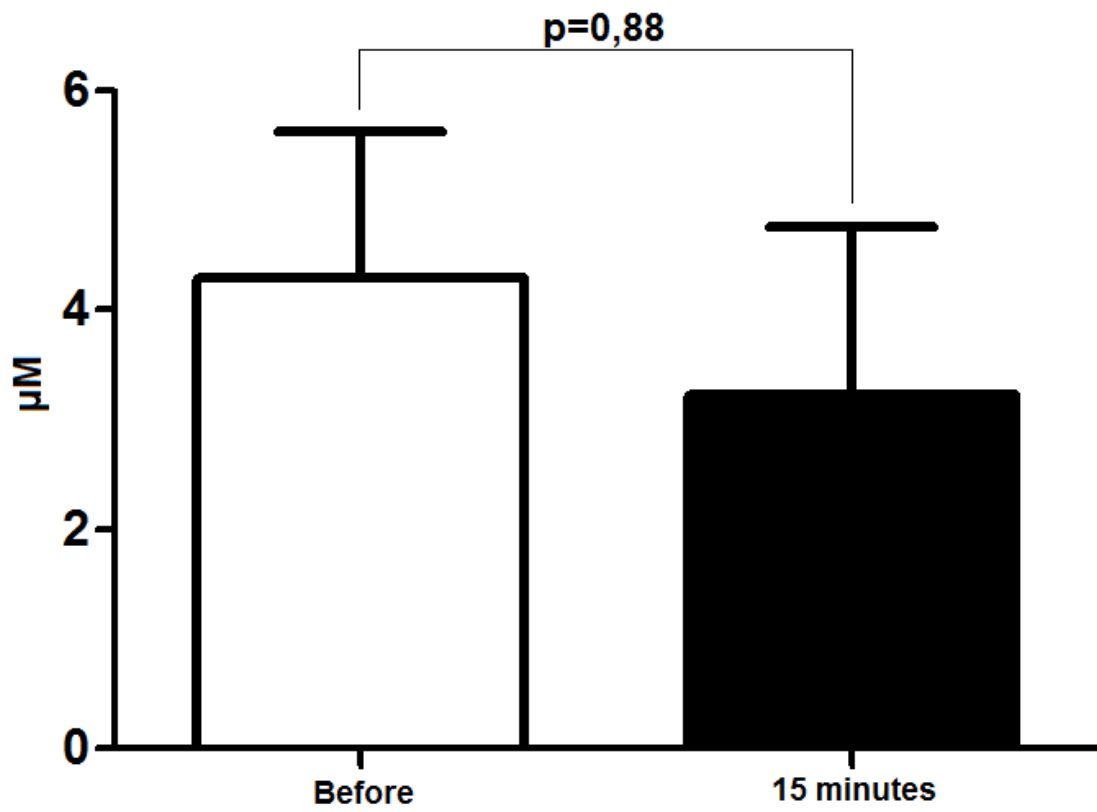
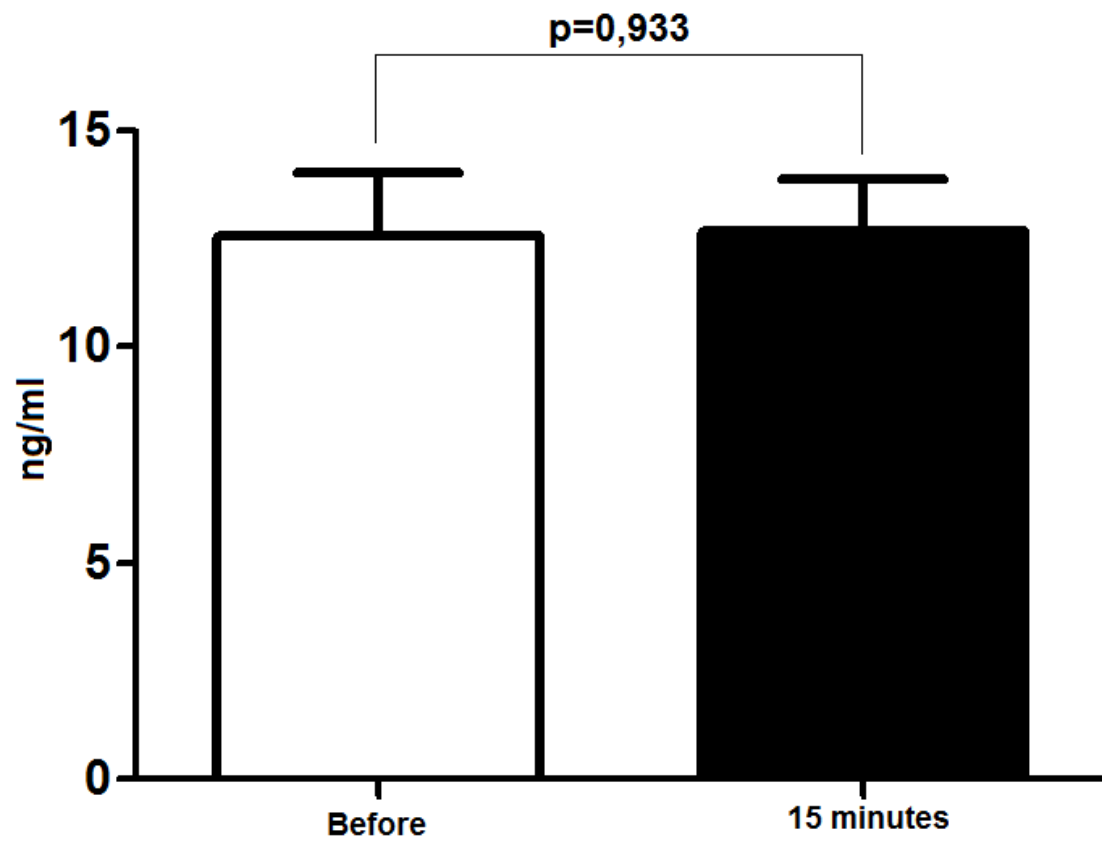


FIGURE 5 - TGF- β values before and 15 minutes after respiratory physiotherapy.

REFERENCES:

- 1 Maddirala S, Khan A (2010) Optimizing hemodynamic Support in Septic Shock Using Central and Mixed Venous Oxygen Saturation. *Crit Care Clin* 26(2):323-333
- 2 Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwin R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP (2006) Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited: Concepts, Controversies, and Contemporary Findings. *Chest* 130:1579-1595
- 3 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377
- 4 Sakaguchi S, Furusawa S (2006) Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 47:167-177
- 5 Hubbard WJ, Blandi KI, Chaudry IH (2004) The Role of the Mitochondrion in trauma and shock. *Shock* 22(5):395–402
- 6 Wong WP, Paratz JD, Wilson K, Burns YR (2003) Hemodynamic and ventilatory effects of manual respiratory physiotherapy techniques of chest clapping, vibration, and shaking in an animal model. *J Appl Physiol* 95:991-998
- 7 Zeppos L, Patman S, Berney S, Adsett JA, Bridson JM, Paratz JD (2007) Physiotherapy intervention in intensive care is safe: an observational study. *Aus J Physioter* 53:279-283
- 8 Stiller K (2000) Physiotherapy in Intensive Care: Towards an Evidence-Based Practice. *Chest* 118:1801-1813
- 9 Sarmiento GL (2007) Fisioterapia respiratória no paciente clínico: Rotinas clínicas. Manole, Barueri-SP
- 10 Feltrim MI, Parreira VF (1997) Consenso de Lyon 1994-2000. *Kinesiologia*
- 11 Paratz J, Lipman J, McAuliffe M (2002) Effect of Manual Hyperinflation on Hemodynamics, Gas Exchange, and Respiratory Mechanics in Ventilated Patients. *J Int Care Med* 17(6):317-323
- 12 Blattner C, Guaragna JC, Saadi E (2008) Oxygenation and static compliance is improved immediately after early manual hyperinflation following myocardial revascularisation: a randomised controlled trial. *Aus J of Phys* 54:173-178
- 13 Berney S, Denehy L (2002) A comparison of the effects of manual and ventilation hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Phys Res Int* 7(2):100-108

- 14 Lemes DA, Guimarães FS (2007) O uso da hiperinsuflação manual como recurso fisioterapêutico em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Terapia Int* 19(2):222-225
- 15 Unoki T, Kawasaki Y, Mizutani T, Fujino Y, Yanagisawa Y, Ishimatsu S, Tamura F, Toyooka H (2005) Effects of Expiratory Rib-Cage Compression on Oxygenation, Ventilation, and Airway-Secretion Removal in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Respir Care* 50(11):1430-1437
- 16 Berney S, Denehy L (2003) The effect of physiotherapy treatment on oxygen consumption and haemodynamics in patients who are critically ill. *Aus J of Phys* 49:99-105
- 17 Barker M, Adams S (2002) An Evaluation of a single chest physiotherapy treatment on mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Phys Res Int* 7(3):157-169
- 18 Dibartola S (2007) Anormalidades de fluídos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais. Roca, São Paulo