

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO
MOVIMENTO HUMANO**

Efetividade do exercício aeróbio no pós operatório de troca de valva cardíaca sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca, estresse oxidativo, tempo de internação hospitalar e segurança do paciente: um ensaio clínico randomizado

Rodrigo Santiago Barbosa Rocha

2017

TESE DE DOUTORADO

RODRIGO SANTIAGO BARBOSA ROCHA

**EFETIVIDADE DO EXERCÍCIO AERÓBIO NO
PÓS-OPERATÓRIO DE TROCA DE VALVA
CARDÍACA SOBRE A MODULAÇÃO
AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA,
ESTRESSE OXIDATIVO, TEMPO DE
INTERNAÇÃO HOSPITALAR E SEGURANÇA
DO PACIENTE: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do título de doutor em Ciências do Movimento Humano.

Orientadora: Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno.

PIRACICABA

2017

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UNIMEP
Bibliotecária: Marjory Harumi Barbosa Hito. CRB-8/9128

R672e Rocha, Rodrigo Santiago Barbosa
Efetividade do exercício aeróbio no pós operatório de troca de valva cardíaca sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca, estresse oxidativo, tempo de internação hospitalar e segurança do paciente : um ensaio clínico randomizado / Rodrigo Santiago Barbosa Rocha. – 2017.
81 f. : il. ; 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno
Tese (doutorado) – Universidade Metodista de Piracicaba, Ciências do Movimento Humano, Piracicaba, 2017.

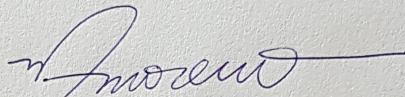
1. Sistema Nervoso Autônomo. 2. Estresse Oxidativo. 3. Reabilitação. 4. Fisioterapia. I. Moreno, Marlene Aparecida. II. Título.

CDU – 615.8

**EXERCÍCIO AERÓBIO PRECOCE NO PÓS OPERATÓRIO DE
TROCA DE VALVA CARDÍACA: EFEITOS SOBRE A
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA,
ESTRESSE OXIDATIVO, TEMPO DE INTERNAÇÃO
HOSPITALAR E SEGURANÇA DO PACIENTE**

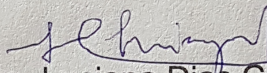
RODRIGO SANTIAGO BARBOSA ROCHA

Tese de Doutorado defendida e aprovada em 22 de junho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos Professores:

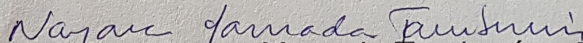


Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno - UNIMEP

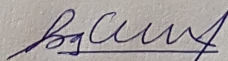
Presidente e Orientadora



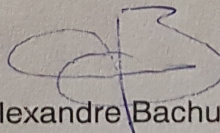
Profa. Dra. Luciana Dias Chiavegato - UNICID



Profa. Dra. Nayara Yamada Tamburús - POS-DOC UNIMEP



Profa. Dra. Patrícia Angeli da Silva Pigati - UNIMEP



Prof. Dr. José Alexandre Bachur - UNIFRAN

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família, minha Esposa Larissa Salgado de Oliveira Rocha e meus filhos Pietro Salgado de Oliveira Rocha e Enrico Salgado de Oliveira Rocha que sempre me apoiaram e compreenderam minha ausência em todos os momentos durante a minha trajetória. Em especial aos meus pais Carlos Anselmo Souza Rocha e Maria Benedita Barbosa Rocha que me deram educação e se sacrificaram em todos os momentos para que eu pudesse ter o melhor em minha vida e trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus alunos, Jéssica Monteiro Pinto, Thayana Leitão Silva e Thayná Cristinne Oliveira Gomes que contribuíram durante toda a coleta dos dados e realização da pesquisa.

Agradeço aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano, que me orientaram e ajudaram no delineamento da pesquisa, bem como pela disponibilidade e pelas excelentes disciplinas que tive durante a realização do curso.

Agradeço as companheiras de viagem que me fizeram acreditar no meu sonho a cada ida de Belém para Piracicaba, Larissa e Luciane.

Agradeço ao médico responsável pela Unidade de Terapia Intensiva Coronariana do Hospital de Clínicas Gaspar Viana de Belém do Pará, Ricardo Palheta, por ceder o espaço para a realização da pesquisa e entender os benefícios dela para a população estudada.

Agradeço aos fisioterapeutas da Unidade de Terapia Intensiva Coronariana do Hospital de Clínicas Gaspar Viana de Belém do Pará, Daniel Torres, Aliane Mouta e Rafael Ângelo Araújo, pelo auxílio durante a realização da pesquisa, permitindo a implantação do protocolo de reabilitação nos voluntários que se encontravam na unidade de trabalho.

Agradeço aos voluntários que participaram da pesquisa e entenderam os benefícios que a proposta poderia trazer aos mesmos.

Agradeço ao Professor do Curso de Fisioterapia da Universidade de Franca, Professor Doutor José Alexandre Bachur por me receber de forma tão atenciosa em seu laboratório e demonstrar a realização da técnica de coleta e análise do estresse oxidativo.

Agradeço a Professora Doutora Aparecida Maria Catai, por me receber de forma tão gentil e atenciosa em seu laboratório na Universidade Federal de São Carlos, para realização do treinamento na coleta e análise da técnica da variabilidade da frequência cardíaca (FC).

Agradeço de forma especial a minha orientadora, Professora Doutora Marlene Aparecida Moreno, pela disponibilidade, clareza e atenção durante todo o processo de elaboração da Tese de Doutorado, e direcionamento em minhas escolhas nesse processo de doutoramento, posso dizer que tenho agora um grande exemplo de pesquisadora e pessoa para seguir em minha vida acadêmica e científica.

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.”

Ayrton Senna

RESUMO

Introdução: Na cirurgia cardiotorácica, considerada de grande porte, em especial na troca de valva cardíaca, inúmeras complicações podem ocorrer decorrentes do ato cirúrgico e da imobilidade no leito, levando à complicações cardiorrespiratórias que culminam com a necessidade de cuidados intensivos. A mobilização precoce realizada pela fisioterapia em pacientes críticos visa minimizar as complicações relacionadas à imobilidade no leito, decorrentes do ato cirúrgico, que é realizado na troca de valva cardíaca. **Objetivos:** Verificar os efeitos de um programa de mobilização precoce sobre a variabilidade da frequência cardíaca, o estresse oxidativo (EO), tempo de internação e segurança do protocolo em pacientes submetidos à troca de valva cardíaca (TV). **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, no qual participaram 41 pacientes de ambos os gêneros, randomizados em grupo controle (GC) que realizou protocolo de reabilitação cardíaca convencional e grupo mobilização precoce (GMP) que realizou a reabilitação com o mesmo protocolo do GC, acrescido de sedestação, exercícios em cicloergômetro e deambulação. Todos os pacientes foram avaliados no pré operatório (PO), primeiro (PO1) e quinto (PO5) dias pós operatório. A frequência cardíaca (FC) foi captada utilizando um cardiófrequencímetro Polar RS800CX, sendo analisados os índices RMSSD, SDNN, baixa frequência (BF) alta frequência (AF), a razão BF/AF, SD1 e Entropia de Shannon (ES). A análise do EO foi realizada pela descontinuidade da matriz extracelular, pelo teste Dry Layer Oxidative Stress. Para a significância estatística foi considerado um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Houve redução da modulação parassimpática após a cirurgia de troca de valva cardíaca, identificada pelos menores valores de RMSSD, SDNN e SD1 no PO5 em comparação ao PO em ambos os grupos, já os valores no PO1 foram superiores aos do PO, no entanto ao se comparar as variáveis do PO5 intergrupos, o GMP apresentou maiores valores em relação ao GC nas variáveis RMSSD, SDNN e SD1, bem como para a ES, inferindo maior modulação parassimpática do GMP em relação ao GC e grande tamanho de efeito. Em relação ao EO, houve aumento no PO1 e PO5 em ambos os grupos em relação a fase pré operatória. Embora não tenham ocorrido alterações significativas entre os grupos em relação aos níveis de EO tanto na fase pré quanto no PO1, observou-se que no PO5, os valores do GMP foram menores em relação ao GC. Referente ao tempo de internação, o GMP permaneceu na unidade de terapia intensiva e no hospital um número menor de dias que o GC. **Conclusão:** O GMP apresentou maior modulação autonômica da frequência cardíaca, redução do EO e redução do tempo de internação, sugerindo que o protocolo com mobilização precoce baseada no exercício físico aeróbio, pode ser uma estratégia terapêutica importante a ser incorporada aos programas de reabilitação cardíaca na fase hospitalar, além de demonstrar-se segura na aplicação de pacientes no pós operatório de troca de valva cardíaca.

Palavras-chave: Deambulação precoce; fisioterapia; sistema nervoso autônomo; estresse oxidativo; reabilitação.

ABSTRACT

Introduction: In cardiothoracic surgery, which is considered to be large, especially in cardiac valve replacement, numerous complications may occur due to surgery and immobility in the bed, leading to cardiorespiratory complications that culminate in the need for intensive care. The early mobilization performed by physiotherapy in critical patients aims to minimize the complications related to immobility in the bed, resulting from the surgical procedure, which is performed in the cardiac valve replacement. **Objectives:** To verify the effects of an early mobilization program on heart rate variability, oxidative stress (OS), length of hospital stay and protocol safety in patients undergoing cardiac valve replacement (VT). **Methods:** This was a randomized clinical trial in which 41 patients of both genders were randomized into a control group (CG) who underwent a conventional cardiac rehabilitation protocol and an early mobilization group (EMG) who underwent rehabilitation with the same protocol Of CG, plus sedation, cycle ergometer and ambulation exercises. All patients were evaluated in the preoperative (PO), first (PO1) and fifth (PO5) postoperative days. The heart rate (HR) was obtained using a Polar RS800CX cardiofrequency measurer, and the RMSSD, SDNN, low frequency (LF), high frequency (HF), LF/HF ratio, SD1 and Shannon Entropy (SE) were analyzed. The OS analysis was performed by extracellular matrix discontinuation by the Dry Layer Oxidative Stress test. For statistical significance, a value of $p < 0.05$ was considered. **Results:** There was a reduction in the parasympathetic modulation after cardiac valve replacement surgery, identified by the lower values of RMSSD, SDNN and SD1 in PO5 in comparison to the PO in both groups, whereas the values in PO1 were higher than in the PO, however When comparing the variables of the PO5 intergroups, the EMG presented higher values in relation to the CG in the RMSSD, SDNN and SD1 variables, as well as for the SE, inferring greater parasympathetic modulation of the EMG in relation to the CG and large effect size. Regarding OS, there was an increase in PO1 and PO5 in both groups in relation to the preoperative phase. Although there were no significant changes between groups in relation to OS levels in both the pre and PO1 phases, it was observed that in PO5, EMG values were lower in relation to CG. Regarding length of hospital stay, the EMG remained in the intensive care unit and in the hospital a number of days less than the CG. **Conclusion:** The EMG presented a higher autonomic heart rate modulation, a reduction in OS, and a reduction in hospitalization time, suggesting that the protocol with early mobilization based on aerobic physical exercise may be an important therapeutic strategy to be incorporated into cardiac rehabilitation programs in the Hospital phase, besides being safe in the application of patients in the postoperative period of cardiac valve replacement.

Key words: Early ambulation; physiotherapy; Autonomic nervous system; oxidative stress; rehabilitation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3.1 Desenho do estudo e aspectos éticos.....	20
3.2 Casuística.....	20
3.3 Procedimentos experimentais.....	22
3.3.1 Protocolos de intervenção.....	23
3.3.2 Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca.....	28
3.3.3 Avaliação do estresse oxidativo.....	30
3.3.4 Avaliação do tempo de internação e do nível de segurança dos protocolos.....	32
3.4 Tratamento dos dados.....	33
4. RESULTADOS.....	34
4.1 Análise da variabilidade da frequência cardíaca.....	36
4.2 Análise do estresse oxidativo.....	40
4.3 Análise das variáveis fisiológicas.....	42
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXOS.....	73

1 INTRODUÇÃO

Dentre as cirurgias cardíacas (CC) de grande porte mais difundidas, destacam-se a revascularização do miocárdio e as trocas de valvas cardíacas (LANE-FALL et al., 2017). As doenças cardíacas valvares representam um grande número de internações hospitalares por doenças cardiovasculares, assim, são necessárias medidas de intervenção para seu tratamento, por meio de reparação ou de cirurgia de substituição da valva, com melhora da qualidade de vida, função, aumento da taxa de sobrevida em grande parte dos pacientes, apesar de 50% estarem associadas a comorbidades importantes (DELAROCHELLIÈRE et al., 2013).

A troca valvar é o procedimento cirúrgico padrão indicado para pacientes com doença valvar sintomática, correspondendo a 13% de todas as CC no adulto (ALMEIDA; PICON; WENDER, 2011). No Brasil, segundo levantamento do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde o implante de prótese valvar corresponde a 22% das cirurgias cardiovasculares de alta complexidade, realizadas de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, sendo a segunda mais frequente (DATASUS, 2017).

A evolução da doença valvar pode ser dividida em três fases: assintomática, sintomática e uma "fase de transição", que geralmente é difícil de ser identificada. Várias modificações adaptativas ocorrem, como hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas, e surgem marcadores de doença avançada, como hipertensão pulmonar e fibrilação atrial (TOUSOULIS, 2016). O surgimento de sintomas é uma evidência de indicação para cirurgia, diminuindo o índice de mortalidade e sinais e sintomas provenientes da lesão, mas permanece

controverso o quanto os sintomas pré-operatórios têm influência negativa na sobrevida pós-operatória (BALAN et al., 2016).

A qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes valvopatas melhoram significativamente após a cirurgia de substituição valvar (DEEB et al., 2017). O substituto valvar é analisado e escolhido pelo cirurgião analisando alguns critérios importantes. Próteses metálicas valvulares têm uma taxa extremamente baixa de falha estrutural e, com anticoagulação apropriada, o risco de tromboembolismo é similar ao observado com o uso de biopróteses sem anticoagulantes. Dessa forma, as próteses metálicas seriam a escolha para pacientes com expectativa de vida mais longa e sem contraindicações para anticoagulação (SOTO et al., 2017).

Em países em desenvolvimento a prótese biológica tem sido o substituto valvular mais utilizado, esta preferência ocorre por inúmeras razões, como a condição socioeconômica dos pacientes e o fato de dispensar a anticoagulação por toda a vida. Estas próteses evoluíram em nosso país a partir de tecidos biológicos provenientes da dura-máter (PUIG et al., 2002), e posteriormente, pericárdio bovino e valvas porcinas remontadas em anéis. É inegável que a partir dos primeiros substitutos valvares produzidos, na década de 50, houve grande evolução tecnológica determinada por vários pesquisadores e inúmeras próteses comercializáveis (DE BACKER, et al., 2016).

A CC, no entanto aumenta a morbidade, a qual está relacionada principalmente com a condição pré-operatória, a utilização de circulação extracorpórea (CEC) e indução anestésica, sendo preciso que os pacientes sejam acompanhados e necessitem de intervenções de âmbito hemodinâmico e

respiratório no pré e pós-operatório (RENAULT et al., 2009; WEISEL et al., 2014; BALAN et al., 2017).

No pós operatório de CC podem ser encontradas alterações no sistema de condução elétrica, seja pelo próprio procedimento cirúrgico ou pela utilização de drogas durante a internação hospitalar, podendo ser encontradas alterações da modulação autonômica da frequência cardíaca (FC), mesmo após um ano de cirurgia (LAITIO et al., 2006).

A regulação do coração ocorre por meio de vias aferentes medulares e vagais, aonde a informação que chega ao sistema nervoso central, é modulada e retorna ao coração por meio das fibras eferentes vagais rápidas e eferentes simpáticas lentas. Uma vez que a dissipação da norepinefrina liberada nas terminações simpáticas é mais lenta que a da acetilcolina nas terminações vagais, essa diferença na rapidez de transmissão nas vias parassimpáticas e simpáticas ocasionam desigualdades na frequência de modulação desses dois sistemas no nó sinoatrial gerando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (SHARIF et al., 2016).

A diferença na velocidade de transmissão de informações entre o sistema simpático (via adrenérgica) e sistema parassimpático (via colinérgica) acarreta uma disparidade na frequência de modulação sobre o nó sinoatrial, sendo assim, o coração não possui uma regularidade de batimentos, essas alterações são denominadas VFC, que representam a capacidade do coração em responder aos mais diversos estímulos fisiológicos e ambientais (DRAGHICI; TAYLOR, 2016).

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos, intervalo R-R (iR-R), que estão relacionadas às influências do sistema

nervoso autônomo sobre o nódulo sinoatrial (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003; DRAGHICI; TAYLOR, 2016). As variações de FC provém um padrão favorável de resposta do sistema nervoso autônomo, já sua ausência prediz problemas de disfunção autonômica. Em particular a ausência de atividade vagal para o coração revela um risco de morte súbita (KAREMAKER; LIE, 2000; CHI et al., 2016).

Em pacientes com doença valvar cardíaca é frequente a redução da modulação autonômica da frequência cardíaca, a qual piora com o avanço da doença, sendo desencadeada maior modulação simpática quanto maior o tempo de doença e comprometimento da valva cardíaca (CHANG et al., 2016).

O uso da CEC está correlacionado à alterações no pós operatório de CC, a qual é responsável pela síndrome isquêmica de reperfusão, resultando na liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres, ocasionando lesão tecidual, pelo aumento do estresse oxidativo (PARASKEVAIDIS et al., 2005). A indução anestésica é apontada como um fator causal de distúrbios de ventilação-perfusão provavelmente secundários à atelectasia e ao fechamento das vias aéreas, com consequente redução da capacidade de troca gasosa (RODRIGUES-BLANCO et al., 2016).

Outro ponto que está relacionado à complicações encontradas no período pós operatório é a transfusão sanguínea, que é realizada no período intra operatório ou mesmo após a chegada do paciente na unidade de terapia intensiva, a qual possui efeitos negativos principalmente na fase aguda de internação reduzindo a sobrevida por complicações renais e cardiopulmonares (GOKALP et al., 2017), aumentando o tempo de ventilação mecânica invasiva e internação na unidade de terapia intensiva (WHITSON et al., 2010).

Como consequência do metabolismo aeróbio, o organismo humano produz radicais livres, os quais podem ser denominados de espécies reativas de oxigênio, sendo que qualquer desequilíbrio entre essa produção e a sua remoção pelos sistemas antioxidantes celulares pode levar ao estresse oxidativo, como o que ocorre durante ou após o exercício físico (HE et al., 2016).

Em condições normais o organismo produz as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que são agentes químicos responsáveis pelo estresse oxidativo, com importante ação no processo de crescimento celular, produção de energia, fagocitose e síntese de hormônios e enzimas. O corpo humano possui um sistema de defesa antioxidante que age para equilibrar os efeitos negativos dessas espécies reativas, porém em casos de estresse oxidativo haverá um desequilíbrio entre os sistemas pró e antioxidantes, com maior ação dos agentes químicos (STEINBACHER; ECKL, 2015).

Os mecanismos de geração dos radicais livres podem ocorrer na membrana plasmática e no citoplasma, no entanto grande parte da produção dos radicais livres ocorre nas mitocôndrias, pela cadeia transportadora de elétrons, a principal formadora de radicais livres (GREEN; BRAND; MURPHY, 2004), sendo que em condições fisiológicas normais aproximadamente 90% do oxigênio é consumido por mitocôndrias, pela cadeia transportadora de elétrons e os 10% restantes por enzimas oxidativas em reações químicas de oxidação direta (SCHNEIDER; DE OLIVEIRA, 2004).

Na mitocôndria o oxigênio sofre redução tetravalente, resultando em formação de água, sendo esse processo catalisado pela enzima citocromo oxidase, regulando assim a formação de radicais livres, ainda assim cerca de 5%

desse oxigênio pode ser desviado para outra via metabólica e gerar radicais livres (KOURY; DONANGELO, 2003).

Caso o oxigênio sofra redução univalente, ele pode dar origem a radicais livres como uma hidroxila (OH) ou a um radical superóxido (O_2^+), ou ainda um peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que mesmo não sendo um radical livre, possui alto poder lesivo à célula por ser um elemento instável. Os radicais OH, para se estabilizar, podem retirar um hidrogênio dos ácidos graxos poli insaturados da membrana celular, pelo mecanismo de peroxidação lipídica, alterando a estrutura da membrana, fato que pode ser minimizado pelos sistemas de defesa antioxidante (WELCH et al., 2002).

A oxidação das proteínas pelas espécies reativas de oxigênio leva a formação de derivados da carbonilação, que indicam aumento do estresse oxidativo (LEVINE et al., 1994), o exercício físico regular reduz a produção destes fatores melhorando a função mitocondrial regulando a expressão gênica do PGC1 α (QUEIROZ et al., 2017).

Um sistema de defesa antioxidante possui a função de impedir ou minimizar os danos causados pelos radicais livres e das espécies reativas que não são radicais livres. Tal mecanismo pode ser alcançado pelo favorecimento da reparação ou reconstrução das estruturas biológicas lesadas, pelo impedimento da formação ou atuação das espécies reativas de oxigênio, podendo ser dividido em sistemas enzimáticos e não enzimáticos (CLARKSON; THOMPSON, 2000).

O sistema enzimático é formado por enzimas que atuam por mecanismos de prevenção, impedindo ou minimizando a formação dos radicais livres, incluindo as enzimas Superóxido Dismutase, Catalase e Glutathione Peroxidase. Muitas

vezes a atuação das enzimas depende da atuação de cofatores enzimáticos oriundos da suplementação dietética (LEE; LYN; YU, 2016). Por outro lado o sistema não enzimático é formado por compostos de origem dietética, dentre os quais destacam-se os minerais, vitaminas e compostos fenólicos. Os minerais que possuem poder antioxidante são o zinco, magnésio, selênio e cobre, as vitaminas são o beta caroteno (precursor da vitamina A), o ácido ascórbico (vitamina C) e o alfa tocoferol (precursor da vitamina E), destacam-se ainda o licopeno, luteína e o zeaxantina (PRASAD et al., 2007).

Ao se superar a capacidade de defesa dos sistemas antioxidantes, as espécies reativas favorecem a oxidação de biomoléculas, gerando marcadores específicos de estresse oxidativo que podem ser identificados e quantificados através de métodos diretos, os quais são derivados da oxidação de lipídeos, proteínas e do ácido desoxirribonucleico (MAYNE, 2003), ou métodos indiretos, através da análise da capacidade antioxidante (HUANG; OU; PRIOR, 2005). Além dos fatores que regulam o estresse oxidativo, outros fatores exógenos podem modula-lo, como a dieta, tabagismo, álcool e o exercício físico (BARBOSA et al., 2010).

Nas últimas décadas tem-se buscado investigar a relação do exercício físico com a formação de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio, sendo ainda controverso tal fato visto que em poucos estudos é demonstrado aumento do estresse oxidativo (VIERCK et al., 2012), e em sua grande maioria, o exercício físico aeróbio levando a melhor equilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e os fatores antioxidantes (CHEN; CHEN, 2016; LEE et al., 2017).

O exercício de *endurance* levam a adaptações fenotípicas e fisiológicas, sendo em grande parte decorrente da ativação mitocondrial durante o exercício, fato que leva ao aumento na produção das espécies reativas de oxigênio (STEINBACHER; ECKL, 2015), no entanto o exercício físico regular promove aumento dos níveis de proteínas e da atividade antioxidante (LAMBERTUCCI, et al., 2007).

O exercício físico deve ser aplicado de modo precoce em pacientes críticos, pois existe um aumento da capacidade aeróbia e melhora do desempenho muscular (PORTA et al., 2005), sendo de extrema importância para o paciente valvopata (TARASOUTCHI et al., 2005), mas esse fato é controverso na literatura, visto que os efeitos agudos do treinamento de força e de *endurance* aumentam a produção de radicais livres e a liberação de outras formas de espécies reativas de oxigênio que podem ser considerados como efeitos negativos do treinamento físico (RADOVANOVIC; RANKOVIC, 2004).

Sabe-se que o estresse oxidativo é prejudicial ao desempenho físico (SACHDEV; DAVIES, 2008), no entanto, existe pouca sustentação experimental para isso, ainda mais tratando-se da aplicação de exercício físico em pacientes críticos no ambiente da UTI.

Na fase mais precoce de internação no período pós operatório, prioriza-se o cuidado intensivo com objetivo de redução do tempo de permanência na UTI, o qual depende da atuação interprofissional, incluindo o fisioterapeuta com realização de exercícios físicos de forma precoce (SCHWEICKERT; KRESS, 2011; AZARFARIN et al., 2014; CORCORAN et al., 2016).

A fisioterapia dentro da UTI possui grande importância referente a minimização de complicações decorrentes da CC, atuando desde o pré até o pós operatório, com evidência na minimização das complicações cardiorrespiratórias encontradas no pós operatório (CAVENAGHI et al., 2009). Sendo a mobilização precoce uma forma de atuação fisioterapêutica em pacientes graves que encontram-se em ambiente de UTI, a qual promove benefícios na recuperação desta população, como aumento da força muscular, redução de quadro algico, diminuição do tempo de internação hospitalar e consequente melhora da qualidade de vida (SCHWEICKERT; KRESS, 2011; GREEN et al., 2016; BHAT; CHAKRAVARTHY; RAO, 2016), além de melhora da modulação autonômica da frequência cardíaca (MENDES et al., 2014).

A reabilitação cardíaca (RC) pode ser descrita como um conjunto de intervenções que asseguram a melhora das condições físicas, psicológicas e sociais daqueles pacientes com doenças cardiovasculares pós-agudas e crônicas, podendo, por seus próprios esforços, preservar e recuperar suas funções na sociedade e, através de um comportamento saudável, minimizar ou reverter a progressão da doença. Sendo assim, os objetivos da RC são minimizar os efeitos deletérios decorrentes de alguma manifestação cardíaca anormal, prevenindo um retorno a hospitalização, redução de custos com a saúde, atuar sobre os fatores de risco modificáveis associados às doenças cardiovasculares, melhorar a qualidade de vida destes pacientes e reduzir as taxas de mortalidade (RICARDO; ARAÚJO, 2006).

Grande parte do sucesso dos programas de RC deve-se à terapia baseada no exercício físico, sendo esta considerada a estratégia central destes programas.

No entanto, tendo em conta que a apresentação da disfunção pulmonar associada a CC, de forma frequente, a fisioterapia respiratória é a que mais recebe atenção por parte dos profissionais, pois utiliza técnicas capazes de melhorar a mecânica respiratória, reexpansão pulmonar e a higiene brônquica, o que contribui de forma significativa para a estabilização do paciente, sendo o exercício físico por muitas vezes negligenciado pelos fisioterapeutas (FERREIRA et al., 2010; CAVENAGHI et al., 2011).

A mobilização precoce é uma forma de atuação fisioterapêutica em pacientes graves que encontram-se em ambiente de UTI, a qual promove benefícios na recuperação desta população, como aumento da força muscular, redução de quadro algico e diminuição do tempo de internação hospitalar (ZAFIROPOULOS; ALISON; MCCARREN, 2004; SILVA et al., 2010; SCHWEICKERT; KRESS, 2011; GREEN et al., 2016; BHAT; CHAKRAVARTHY; RAO, 2016).

As intervenções precoces são importantes tanto fisicamente quanto psicologicamente, com objetivo de evitar a imobilidade no leito com consequente aumento no tempo de internação hospitalar (WINKELMAN, HIGGINS e CHEN, 2005), sendo um dos pontos principais no processo de recuperação do paciente crítico. Em um paciente crítico que apresenta graves restrições motoras, a estratégia de mobilização precoce pode ser o único tipo de interação entre o paciente e o ambiente, podendo ser considerado como importante fonte de estimulação sensório motora e de minimização de complicações secundárias ao imobilismo (SIMONE et al., 2017).

Existem estudos demonstrando efeitos benéficos do exercício aeróbio em cardiopatas, no entanto, estes são realizados em sua maioria em pacientes coronariopatas sem a realização de cirurgia aberta, sendo a metodologia de treinamento realizada em ergômetro com duração entre 20 a 50 minutos (CURRIE et al., 2013; KIM et al., 2014; VAN CRAENENBROECK et al., 2015). Existe uma carência de estudos com exercícios aeróbios em pacientes no pós operatório de CC, sendo determinado que de modo geral o exercício físico é realizado por 20 minutos e associados à exercícios de resistência (MORISAWA et al., 2017).

A mobilização precoce do paciente crítico é um recurso de comprovado benefício em diversas condições clínicas (HERMES et al., 2016; HICKMANN et al., 2016; SCHALLER et al., 2016), que em geral incluem mudanças posturais (ZAFIROPOULOS et al., 2004), deambulação (BAILEY et al., 2007), exercícios passivos (SCHWEICKERT et al., 2009), eletroestimulação (KAYAMBU; BOOTS; PARATZ, 2015), exercícios no leito (SKINNER et al., 2009), cicloergometro no leito (DAMLUJI et al., 2013), no entanto, até onde se conhece, este é o primeiro estudo demonstrando os efeitos do exercício aeróbio com o paciente fora do leito sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca, o estresse oxidativo, o tempo de internação hospitalar e a segurança de pacientes no pós operatório de cirurgia de troca de valva cardíaca. Assim elaboramos a hipótese que um programa de reabilitação, baseado em exercícios aeróbios precoces, teria efeitos positivos sobre essas variáveis, na referida população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos de um programa de mobilização precoce, com ênfase em exercícios aeróbios, sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca, estresse oxidativo, tempo de internação hospitalar e nível de segurança em pacientes submetidos a cirurgia de troca de valva cardíaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar e comparar os efeitos de um programa de reabilitação cardíaca, com ênfase em exercícios aeróbios sobre:

- A modulação autonômica da frequência cardíaca no pré operatório, primeiro e quinto pós operatório de troca de valva cardíaca.

- O estresse oxidativo no pré operatório, no primeiro e quinto pós operatório de troca de valva cardíaca.

Comparar os efeitos da fisioterapia sem exercício aeróbio com a fisioterapia acrescida de exercício aeróbio sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca e estresse oxidativo em pacientes submetidos a troca de valva cardíaca.

Comparar o tempo de internação na unidade de terapia intensiva e hospitalar entre os grupos que realizaram e não realizaram a fisioterapia com exercício aeróbio.

Verificar a segurança dos protocolos pela monitorização de variáveis fisiológicas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DE ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

O delineamento do estudo foi do tipo ensaio clínico randomizado, controlado, cego, prospectivo e quantitativo, cujos pacientes foram selecionados após análise dos critérios de inclusão e exclusão. De acordo com o *Consolidate Standards of Reporting Trials* (CONSORT 2010) (PANDIS et al., 2017).

Inicialmente o estudo recebeu aprovação para realização da pesquisa no Hospital de Clínicas Gaspar Viana (ANEXO A), em seguida foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), com parecer de número 37/2014 (ANEXO B), e com aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas Gaspar Viana de Belém-PA (ANEXO C), com parecer de número 914.702, em atendimento a resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo também possui registro no Clinical Trials (NCT02657109), disponível em <https://clinicaltrials.gov/>.

3.2 CASUÍSTICA

O cálculo amostral foi realizado por meio do aplicativo GraphPad StatMate, versão 1.01, com significância de 5% e um poder de teste de 90%. Este foi baseado nos desvios-padrão da variabilidade da frequência cardíaca e do estresse oxidativo realizado em estudo piloto, e como resultado, obteve-se a sugestão de 18 pacientes em cada grupo estudado.

O presente estudo foi realizado na Enfermaria Cirúrgica e Unidade de Terapia Intensiva Coronariana do Hospital de Clínicas Gaspar Viana, Belém-PA. O local foi selecionado por ser um hospital de referência em CC no norte do país e pelo elevado número de cirurgias que são realizadas no mesmo, tendo sido a coleta realizada entre fevereiro de 2014 à dezembro de 2016.

Foram triados 67 pacientes de ambos os gêneros, que apresentaram diagnóstico de insuficiência ou estenose de valva mitral, com cirurgia programada para troca de valva biológica. Destes voluntários cinco foram excluídos após avaliação por não se enquadrarem nos critérios de inclusão do estudo. Os 62 pacientes restantes foram alocados em dois grupos, Grupo controle (GC), com 30 pacientes, e Grupo mobilização precoce (GMP), com 32 pacientes, sendo que a realização dos protocolos de reabilitação ocorreram durante quatro dias consecutivos, entre o primeiro (PO1) e quarto (PO4) pós operatório de troca de valva cardíaca para os dois grupos. Concluíram a pesquisa 45 pacientes, sendo 20 pertencentes ao GC e 21 ao GMP.

A randomização dos pacientes nos grupos de intervenção foi realizada por sorteio, sendo colocado o número dos grupos em um envelope opaco, por um pesquisador cego, que não conhecia a pesquisa.

Os pacientes foram primeiramente abordados no pré operatório de cirurgia de troca de valva cardíaca, na Enfermaria Cirúrgica do Hospital de Clínicas Gaspar Viana de Belém-PA, para avaliação inicial e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos estavam sem atendimento fisioterapêutico no período pré operatório.

Após a cirurgia de troca de valva cardíaca, os critérios de elegibilidade dos foram: pacientes submetidos à cirurgia por esternotomia mediana, estando no

primeiro dia de pós operatório, na Unidade de Terapia Intensiva Coronariana do Hospital de Clínicas Gaspar Viana da cidade de Belém-PA, com idade mínima de 21 anos e máxima de 65 anos, sem necessidade de suporte ventilatório invasivo, sem sinais de desconforto respiratório, com saturação de oxigênio pulso superior a 90%, com índice de massa corporal variando entre 18,5 e 25 kg/m², sem alterações hidroeletrólíticas ou eletrocardiográficas e que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

Foram excluídos da pesquisa pacientes que realizaram qualquer outro tipo de cirurgia cardíaca que não a troca valvar de forma isolada, bem como de retroca valvar, estando inconsciente e/ou com nível da escala de Coma de Glasgow inferior a 15 na data de início do protocolo de reabilitação, relatando dor avaliada pela Escala Visual Analógica (MELLO; ROSATTI; HORTENSI, 2014) superior a 6 ao início do tratamento, mesmo após uso de analgésico, com febre, com déficit motor prévio, com arritmias cardíacas, fazendo uso de drogas que influenciassessem o ritmo cardíaco ou marcapasso, com doenças da pleura como pneumotórax ou derrame pleural, insuficiência circulatória aguda, distúrbios de coagulação, saturação de pulso de oxigênio inferior à 90% mesmo com oferta complementar de oxigenioterapia, e instabilidade hemodinâmica que não permitisse a realização dos exercícios físicos.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os voluntários foram abordados no período pré operatório para convite de participação na pesquisa, sendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com posterior avaliação para inclusão na pesquisa.

Utilizou-se uma ficha de avaliação elaborada pelo pesquisador para identificação e anotação de dados referentes aos pacientes no dia de avaliação no período pré operatório (PO), no primeiro pós operatório (PO1) e no quinto dia pós operatório (PO5). Nestes períodos também foram avaliados a variabilidade da frequência cardíaca e o estresse oxidativo.

3.3.1 PROTOCOLOS DE INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

A definição do protocolo de intervenção foi feita após realização de estudo piloto com 10 pacientes coronariopatas, após cirurgia de revascularização do miocárdio.

Após avaliação inicial e seleção dos voluntários no período pré operatório, os mesmos foram randomizados por sorteio em dois grupos, por um pesquisador cego, sendo o GC submetido ao protocolo de reabilitação cardíaca fase 1 do próprio hospital onde foi realizado o estudo, o qual foi composto por técnicas de fisioterapia respiratória e exercícios metabólicos, com exercícios de cinesioterapia respiratória com três séries de inspirações máximas sustentadas em 10 repetições, cinesioterapia global em três séries de 20 repetições de exercícios metabólicos com flexão dorsal e plantar de tornozelo e flexão e extensão de punho e dedos dos membros superiores, os exercícios de cinesioterapia sempre foram realizados no leito para esse grupo. Ao término dos exercícios, os pacientes eram posicionados em sedestação no leito para a realização da ventilação mecânica não invasiva por 20 minutos na modalidade CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) com pressão expiratória positiva de 10 cmH₂O, acoplado-se à interface com máscara facial ao ventilador mecânico

(Meditronic, Mineapolis, Estados Unidos). O protocolo de reabilitação para este grupo foi fixo durante os quatro dias de intervenção.

No segundo grupo, denominado GMP, foi realizado um protocolo de reabilitação com os mesmos exercícios do GC, acrescido de sedestação à beira do leito por 10 minutos (Figura 1), exercícios em mini cicloergômetro (Physycal, Londrina, Brasil) em sedestação na poltrona (Figura 2), por 20 minutos com carga variável, mantendo a percepção subjetiva de esforço pela escala CR10 de BORG, modificada (CAVALAZZI et al., 2005), entre 4 e 5, pois exercícios de baixa intensidade trazem mais benefícios por reduzir a acidose que é encontrada no exercício de alta intensidade (PIÑA et al., 2003). Também foi realizado ortostatismo (Figura 3) e deambulação, dentro da UTI em um corredor com extensão de 25 metros, mantendo velocidade confortável, após o primeiro pós operatório, com variação máxima de 20% da frequência cardíaca de repouso (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 2000), a qual foi monitorizada por um monitor multiparâmetros DX 2022 (Dixtal, Manaus, Brasil). Ao término dos exercícios, os pacientes eram posicionados em sedestação na poltrona para a realização da ventilação mecânica não invasiva por 20 minutos na modalidade CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) com pressão expiratória positiva de 10 cmH₂O, acoplado-se à interface com máscara facial ao ventilador mecânico (Meditronic, Mineapolis, Estados Unidos), o protocolo teve duração total de 60 minutos .



Figura 1. Paciente no pós operatório, realizando sedestação.



Figura 2. Paciente no pós operatório, realizando exercícios em cicloergometro sentado na poltrona.



Figura 3. Paciente no pós operatório, durante deambulação.

A aplicação dos protocolos ocorreu durante quatro dias consecutivos, entre o primeiro e o quarto dia do pós operatório, sendo realizado duas vezes ao dia nos períodos matutino e vespertino. Os protocolos foram aplicados por pesquisadores treinados, que no entanto, não tiveram participação na seleção dos grupos aos quais os voluntários foram alocados. Os pacientes eram cegos em relação aos grupos em que foram alocados, somente ficaram cientes que participariam de uma pesquisa com aplicação de um protocolo de reabilitação cardíaca. A sequência das atividades de reabilitação dos protocolos do grupo controle e do grupo mobilização precoce estão demonstradas na Figura 4.

CONTROLE

1 PO	2 PO	3 PO	4 PO
Exercícios metabólicos	Exercícios metabólicos	Exercícios metabólicos	Exercícios metabólicos
Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória

MOBILIZAÇÃO PRECOCE

1 PO	2 PO	3 PO	4 PO
Exercícios metabólicos em supino	Exercícios metabólicos em sedestação	Exercícios metabólicos em ortostatismo	Exercícios metabólicos em ortostatismo
Cicloergometro	Cicloergometro	Cicloergometro	Cicloergometro
-	-	-	Deambulação
Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória	Fisioterapia respiratória

Figura 4. Sequência de atividades realizadas nos protocolos dos grupos controle e mobilização precoce.

Os critérios de interrupção dos exercícios nos dois protocolos foi baseado no estudo de Mendez-Telles et al. (2012). Sendo os critérios de interrupção dos protocolos de intervenção presença de frequência respiratória superior a 35 rpm, variação superior a 20% da frequência cardíaca de repouso,, elevação da pressão arterial sistólica acima de 200 mmHg ou redução abaixo de 90mmHg, aumento da pressão arterial média acima de 110mmHg e redução abaixo de 65mmHg, afim de que fosse garantida a segurança nos protocolos de intervenção.

3.3.2 AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Para a avaliação da modulação autonômica da FC foi utilizada a análise da variabilidade da mesma, no PO, PO1 e PO5 de cirurgia de troca de valva cardíaca. As coletas foram realizadas entre as 14h e 17h, com o objetivo de minimizar influências do ciclo circadiano sobre a variabilidade da FC (ROCHA; ALBUQUERQUE; FILHO, 2005).

Durante a avaliação foram monitoradas a frequência respiratória e a pressão arterial, a fim de se descartar influência DRAGHICI; TAYLOR, 2016).

Para a coleta, os pacientes foram posicionados em supino e mantidos em repouso por 10 minutos para estabilização dos sinais vitais, em seguida deu-se início ao registro da FC e dos iR-R, com duração de 10 minutos, sendo o paciente orientado a não realizar movimentos e a não conversar durante o período de coleta.

O registro da VFC foi realizado por meio de um cardiófrequencímetro da marca POLAR®, modelo RS800CX (Polar Electro TM, Kempele, Finland), onde o sinal da FC foi captado por uma cinta com o receptor do sinal, que foi colocada no tórax do paciente na altura do processo xifóide do esterno (Figura 5).



Figura 5. Paciente no pós operatório, realizando a coleta da variabilidade da frequência cardíaca.

Em seguida o frequencímetro foi transferido a um pesquisador, o qual não conhecia o grupo que os voluntários pertenciam. Os dados registrados pelo frequencímetro, foram transferidos para o Software Polar ProTrainer (Polar Electro OY, Kempele, Finland) por meio de uma interface de emissão de sinais infravermelhos, onde foram armazenados e, subsequentemente exportados em formato .txt para que, posteriormente, fossem analisados no programa Kubios HRV 2.2 (MATLAB, Kuopio, Finland) e salvos no computador com o horário de coleta.

Para a análise foi selecionado um trecho de cinco minutos, que continha a maior estabilidade do sinal, descartando os 30 segundos iniciais e os 30 segundos finais da coleta, desde que compreendessem no mínimo 5 minutos ou

256 pontos de acordo com as orientações apresentadas no Task Force da Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Sociedade Norte Americana de Eletrofisiologia (1996).

Em seguida os dados foram transferidos para o pesquisador que realizou a coleta para que o mesmo pudesse tabular os dados dos pacientes em seus respectivos grupos.

Foram analisadas as variáveis no domínio do tempo: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (rMSSD), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (SDNN), e variáveis no domínio da frequência: componente espectral de baixa frequência (BF), componente espectral de alta frequência (AF), razão BF/AF e variáveis não lineares: largura da plotagem de Poincaré (SD1), e Entropia de Shannon.

3.3.3 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Foram analisados o estresse oxidativo no PO, PO1 e PO5. A avaliação morfológica do estresse oxidativo no plasma sanguíneo foi realizada pelo teste denominado de Microscopia Ótica para a Análise Celular In Vitro, Teste HLB (Heitan, Lagard e Bolen Test) ou teste Dry layer oxidative test.

O teste de microscopia ótica proporciona informações indiretas relativas ao estresse oxidativo, utilizando-se o sistema de graduação do percentual da área descontínua do coágulo, presente na lâmina de microscopia com grau I (normal), na qual a área total de descontinuidade da matriz extracelular é inferior a 10%,

grau II (leve) no qual a área de descontinuidade da matriz extracelular varia entre 10 a 20%, grau III (moderado) no qual a área de descontinuidade da matriz extracelular varia entre 20 a 30%, grau IV (grave) com área de descontinuidade da matriz extracelular variando entre 30 a 40%, e o grau V (muito grave) com área de descontinuidade da matriz extracelular acima de 40% (OLSZEWER, 2001; PRADO et al., 2012).

A mensuração do estresse oxidativo foi realizada a partir de uma punção capilar, na face medial da polpa digital do quarto dedo da mão previamente higienizada com álcool, foi coletada uma gota de sangue junto a uma lâmina de microscopia por meio de cinco leves toques desta lâmina junto à gota. Após este procedimento, a lâmina foi armazenada em caixa própria para lâminas e transportada pelo pesquisador até o laboratório para realizar a fotografia das lâminas histológicas. As lâminas foram mantidas em superfície plana por 9 minutos até que se formasse o coágulo, sendo as mesmas fotografadas em até 24 horas.

As lâminas foram fotografadas em objetiva de 10X no microscópio Olympus[®] microscope FSX 100 (Olympus, São Paulo, Brasil) com câmera acoplada, sendo selecionado o quinto campo para o registro da imagem, e em seguida a imagem foi enviada a um pesquisador cego em relação aos grupos, que recebeu as imagens dos campos fotografados identificadas por números, e realizou a mensuração da descontinuidade de área da matriz extracelular no programa Image Pro Plus 4.0[®] (Media Cybernetics, Rockville, Estados Unidos) (Figura 6), os quais foram armazenados em planilhas do Microsoft Excel[®] (Microsoft, Redmond, Estados Unidos).

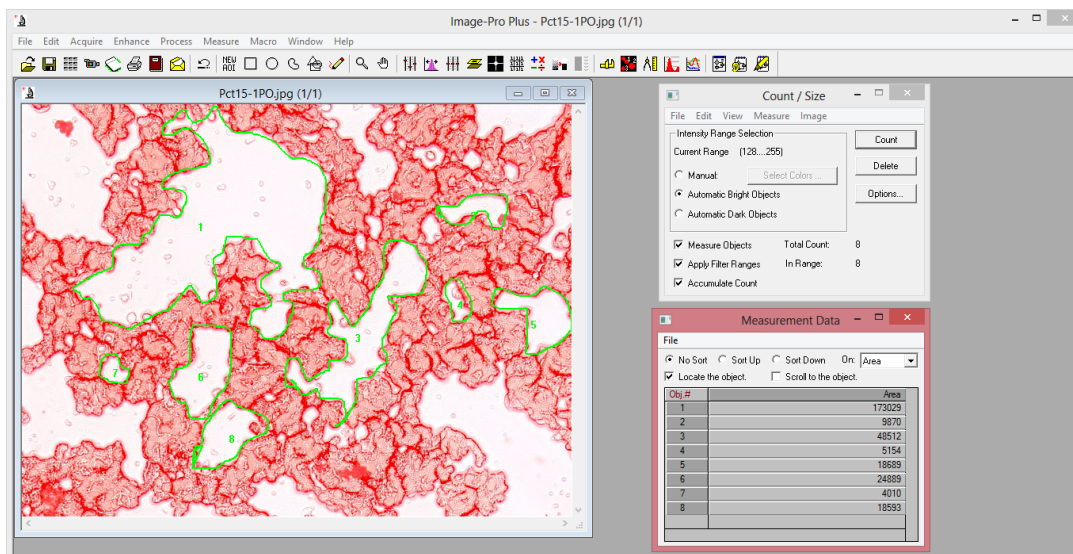


Figura 6. Imagem ilustrativa da mensuração da área de descontinuidade de matriz extracelular para graduação do estresse oxidativo no programa Image Pro Plus 4.0.

3.3.4 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE INTERNAÇÃO E DO NÍVEL DE SEGURANÇA DOS PROTOCOLOS

Após o encerramento do protocolo de intervenção, os pacientes do estudo continuaram sendo acompanhados pelos fisioterapeutas do hospital e mantiveram o protocolo de intervenção fisioterapêutica do Hospital de Clínicas Gaspar Viana. O tempo de internação na unidade de terapia intensiva e hospitalar após cirurgia de troca de valva cardíaca foi investigada pela análise dos prontuários dos pacientes, sendo registrado o tempo em dias para cada um dos grupos.

A segurança dos protocolos de intervenção fisioterapêutica realizados nos grupos controle e mobilização precoce foi investigada pela mensuração da saturação de pulso de oxigênio, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica que eram coletados do monitor multiparâmetros DX 2022 (Dixtal,

Manaus, Brasil) no primeiro dia pós operatório, sendo os dados avaliados antes e ao final da realização dos protocolos.

3.4 TRATAMENTO DOS DADOS

Todos os dados desta pesquisa estão apresentados em médias e desvios-padrão, sendo adotada a significância de 5%. A análise estatística foi realizada pelo aplicativo GraphPad StatMate, no qual, inicialmente, fez-se uma análise descritiva dos dados. Em seguida, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para análise da normalidade na distribuição dos dados. Constatada normalidade, utilizou-se o teste t de *Student* para as comparações das amostras independentes (intergrupos). Já para as comparações intragrupo, utilizou-se a análise de variância ANOVA de um critério, com *post hoc* de Tukey. Para as variáveis nominais foi utilizado o teste Binominal.

Além dos testes supra citados, a possível influência do treinamento foi testada utilizando uma medida do efeito (Effect size) para comparar o GMP com o GC. Para isso foi utilizado o método Cohen's d pooled. Esta análise foi realizada pelo aplicativo "Effect Size Generator", versão 2.3 (Swinburne University of Technology, Center for Neuropsychology, Melbourne, Australia). Os resultados foram interpretados de acordo com os propostos Cohen (1988), sendo considerado um valor inferior a 0,3 como pequeno efeito, entre 0,4 e 0,7, médio, e a partir de 0,8 um grande efeito.

3 RESULTADOS

Foram triados para o estudo 67 pacientes, sendo cinco deles excluídos. Assim, 62 pacientes foram randomizados e compuseram os grupos. No decorrer do estudo, 21 pacientes foram descontinuados por motivos diversos. O fluxo de pacientes está detalhado na Figura 1.

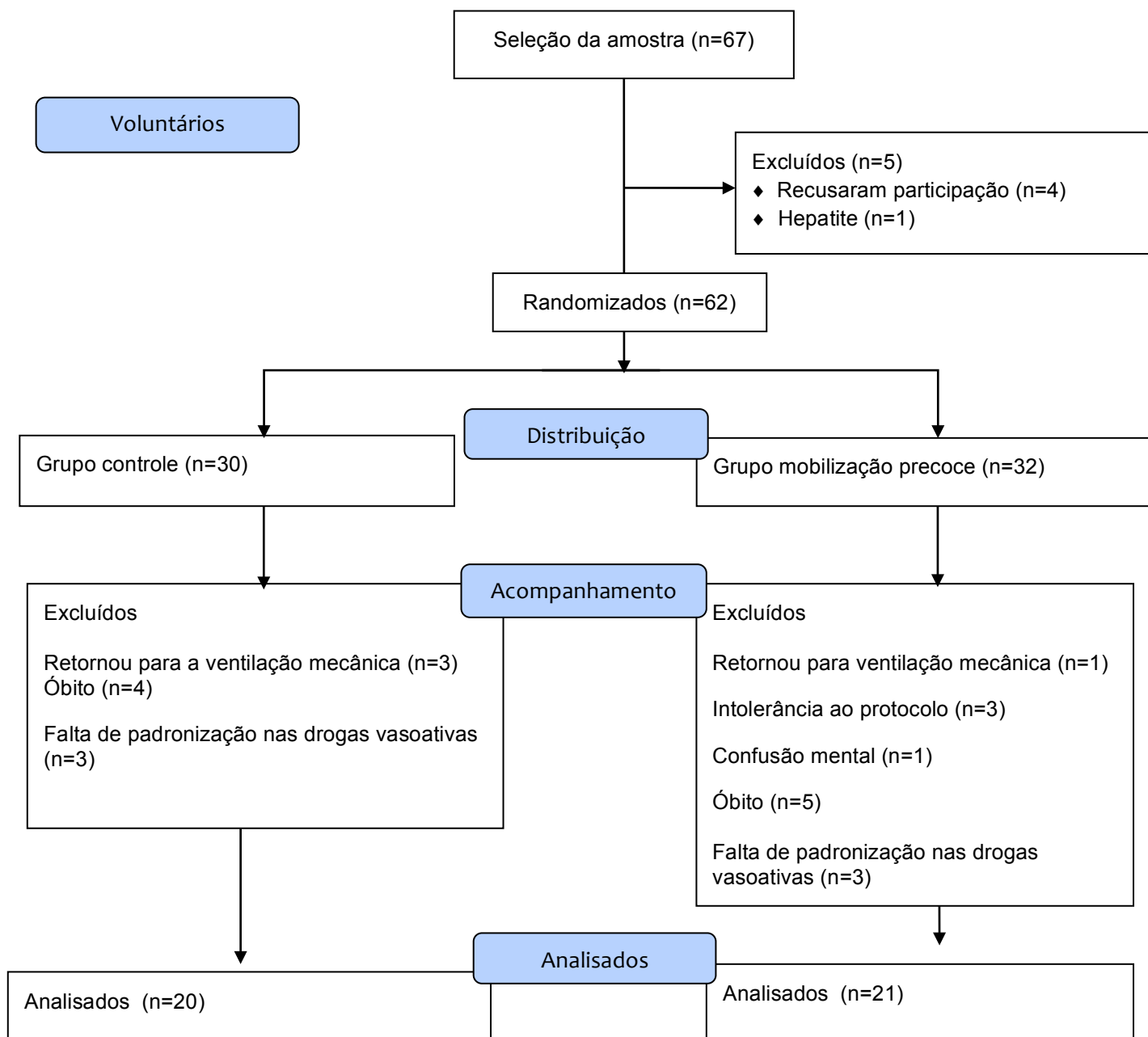


Figura 7. Fluxograma de participação dos voluntários no estudo.

Na Tabela 1 estão apresentadas as características dos grupos estudados, onde observa-se que com exceção da alta hospitalar após a cirurgia, não houve diferença significativa entre os grupos, para nenhuma das outras variáveis.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos grupos estudados.

Variáveis	GC (n=20)	GMP (n=21)	p-valor
Idade (anos)	50,6±19,5	55,1±23,7	0,40
Gênero masculino (n)	18	20	0,80
Gênero feminino (n)	2	1	0,70
FEVE (%)	58±14,6	55,1±23,7	0,30
Tempo de internação até a cirurgia (dias)	20±12,2	23±5,5	0,40
Tempo de CEC (minutos)	66,5±31,9	70,4±28,7	0,60
Tempo de VMI (horas)	18,3±6,6	20,1±5,5	0,10
Presença de infecções (n)	8	10	0,40
Tempo de internação na UTI (dias)	3±2,5	2±1,3	0,05
Alta hospitalar após a cirurgia (dias)	20±10,3	17±4,5	0,04
Tratamento farmacológico no PO1			
Betabloqueadores (n)	20	21	0,95
Dose (mg)	45,89±16,60	40,10±13,01	0,15
Anti coagulantes (n)	18	20	0,84
Dose (mg)	5,38±1,49	5,68±1,68	0,48

GC: grupo controle; GMP: grupo mobilização precoce; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CEC: circulação extracorpórea; VMI: ventilação mecânica invasiva; UTI: unidade de terapia intensiva; PO1: primeiro dia pós operatório.

4.1 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Na Tabela 2 estão apresentados os dados da análise intragrupo do GC e GMP entre os períodos pré operatório, primeiro dia pós operatório e quinto dia pós operatório.

Com relação a análise intragrupo nas variáveis do domínio do tempo, os valores de RMSSD e SDNN se elevaram após a cirurgia em ambos os grupos, no entanto no quinto dia pós operatório esses valores foram inferiores em relação ao primeiro dia pós operatório. Na comparação entre o pré e o PO5, para o grupo controle houve redução significativa, no entanto o GMP não apresentou redução significativa no PO5.

Para as análises no domínio da frequência os índices de alta frequência e baixa frequência apresentaram o mesmo comportamento entre os períodos avaliados para o GC. Com os valores encontrados no período pré operatório diferindo significativamente entre o primeiro e quinto pós operatório, assim como na comparação entre o primeiro e quinto dia pós operatório. No entanto, para o GMP os valores diferiram somente entre o período pré operatório e o quinto dia pós operatório e entre o primeiro dia pós operatório e quinto dia pós operatório.

A análise das variáveis não lineares demonstrou que o índice SD1 no GC apresentou diferença significativa entre todos os períodos avaliados, no entanto no GMP houve diferença somente na comparação entre os períodos pré e primeiro dia pós operatório e entre o primeiro dia pós operatório e quinto dia pós operatório.

Para a Entropia de Shannon não foi observada nenhuma diferença significativa entre os períodos no GC. No GMP, o período pré operatório apresentou menores valores em relação ao primeiro e quinto dia pós operatório.

Tabela 2. Análise intragrupo dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos estudados.

Índices	Grupo controle (n=20)			Grupo mobilização precoce (n=21)		
	Pré	PO1	PO5	Pré	PO1	PO5
RMSSD (ms)	21,05±6,95* [#]	60,82±31,57 [†]	5,51±2,83	18,98±8,81*	43,98±36,15 [†]	12,65±6,97
SDNN (ms)	24,94±7,67* [#]	62,98±28,17 [†]	8,91±10,69	22,36±5,23*	44,37±21,52 [†]	16,93±11,95
BF (un)	33,02±8,19* [#]	60,90±10,26 [†]	67,80±10,29	44,37±17,12 [#]	45,52±14,84 [†]	68,72±17,50
AF (un)	66,97±8,19* [#]	39,09±10,26 [†]	32,19±10,29	55,62±17,11 [#]	54,47±14,84 [†]	31,27±17,50
BF/AF	0,51±0,19* [#]	1,86±1,42	2,48±1,32	1,09±1,13 [#]	1,01±0,76 [†]	3,24±2,40
SD1 (ms)	23,12±5,05* [#]	49,66±16,07 [†]	2,71±1,08	18,18±5,75*	38,31±10,99 [†]	12,95±7,52
ES	2,92±0,73	2,87±0,56	2,79±1,18	3,10±0,22* [#]	3,47±0,51	3,60±0,37

RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade; ES: Entropia de Shannon; Pré: período pré operatório; PO1: primeiro dia pós operatório; PO5: quinto dia pós operatório. *P<0,05: pré vs PO1; [#]P<0,05: pré vs PO5; [†]P<0,05: PO1 vs PO5.

Na Tabela 3 estão apresentados os dados da análise entre os grupos controle e mobilização precoce, no período pré operatório, primeiro e quinto dia pós operatório.

A análise do índice RMSSD demonstrou diferença significativa somente na comparação entre o quinto dia pós operatório, sendo os maiores valores encontrados no grupo mobilização precoce em relação ao grupo controle.

A variável SDNN demonstrou significância na análise no primeiro pós operatório entre os grupos sendo superior no GC em relação ao GMP, no entanto no quinto pós operatório os valores no GMP apresentaram-se superiores em relação ao GC.

As variáveis no domínio da frequência apresentaram significância somente na análise entre os grupos no período pré e no primeiro dia pós operatório, sendo os valores de BF inferiores e de AF superiores no período pré operatório no GC em relação ao GMP, já na análise realizada no primeiro dia pós operatório demonstra maiores valores na BF e menores na AF no GC em relação ao GMP.

O índice SD1 apresentou diferença significativa em todos os períodos, quando comparado o grupo controle ao grupo mobilização precoce. Sendo os valores menores encontrados no grupo mobilização precoce no período pré operatório e primeiro pós operatório, no entanto no quinto dia pós operatório os valores no grupo mobilização precoce encontraram-se superiores aos valores do grupo controle. Já na análise da Entropia de Shannon entre os grupos, houve diferença significativa na comparação do primeiro e do quinto dia pós operatório, tendo o grupo mobilização precoce valores superiores ao grupo controle.

Em relação ao tamanho do efeito do treinamento, quando comparados os valores do PO5, observou-se grande tamanho de efeito do exercício físico do GMP em relação ao GC, para os índices RMSSD, SD1 e ES, e médio para o SDNN.

Tabela 3. Análise intergrupos e do tamanho do efeito, dos índices da variabilidade da frequência cardíaca.

Índices	Pré		PO1		PO5		TE
	GC	GMP	GC	GMP	GC	GMP	
RMSSD (ms)	21,05±6,95	18,98±8,81	60,82±31,57	43,98±36,15	5,51±2,83	12,65±6,97 [#]	1,34
SDNN (ms)	24,94±7,67	22,36±5,23	62,98±28,17	44,37±21,52 [†]	8,91±10,69	16,93±11,95 [#]	0,70
BF (un)	33,02±8,19	44,37±17,12 [*]	60,90±10,26	45,52±14,84 [†]	67,80±10,29	68,72±17,50	0,06
AF (un)	66,97±8,19	55,62±17,11 [*]	39,09±10,26	54,47±14,84 [†]	32,19±10,29	31,27±17,50	0,06
BF/AF	0,51±0,19	1,09±1,13 [*]	1,86±1,42	1,01±0,76 [†]	2,48±1,32	3,24±2,40	0,39
SD1 (ms)	23,12±5,05	18,18±5,75 [*]	49,66±16,07	38,31±10,99 [†]	2,71±1,08	12,95±7,52 [#]	1,90
ES	2,92±0,73	3,10±0,22	2,87±0,56	3,47±0,51 [†]	2,79±1,18	3,60±0,37 [#]	0,92

RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade; ES: Entropia de Shannon; Pré: período pré operatório; PO1: primeiro dia pós operatório; PO5: quinto dia pós operatório; GC: grupo controle; GMP: grupo mobilização precoce. TE: tamanho do efeito entre PO5 do GMP vs. GC. *P<0,05: Pré GMP vs Pré GC; †P<0,05: PO1 GMP vs PO1 GC; #P<0,05: PO5 GMP vs PO5 GC.

4.2 ANÁLISE DO ESTRESSE OXIDATIVO

Na Figura 7 estão apresentadas as imagens histológicas das amostras sanguíneas dos grupos controle e mobilização precoce, as quais são descritas em porcentagens de descontinuidade da matriz extracelular nas Tabelas 4 e 5.

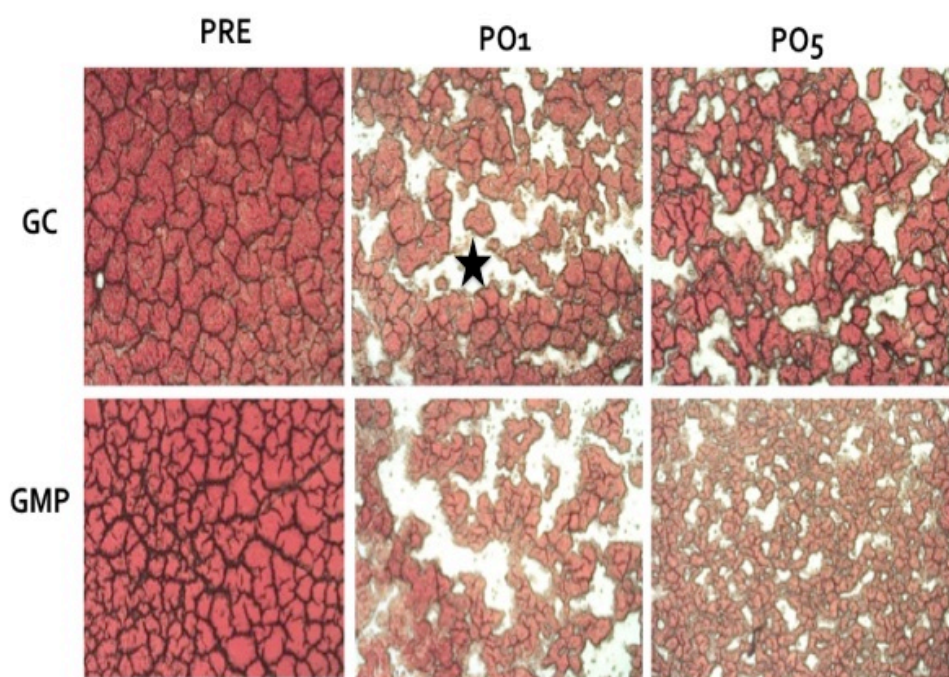


Figura 8. Análise microscópica da amostra de sangue, onde observa-se a área de descontinuidade da matriz extracelular, nos momentos: pré, primeiro e quinto pós operatório respectivamente nos grupos controle (primeira linha) e mobilização precoce (segunda linha). Estrela: área de descontinuidade da matriz extracelular

Na Tabela 4 estão apresentados os dados da análise intragrupo para a área de descontinuidade da matriz extracelular da análise do estresse oxidativo, nos grupos controle e mobilização precoce.

Para o GC observou-se na comparação entre o pré operatório com o PO1 e o PO5 que houve aumento significativo nos valores das condições pós

operatórias. E na comparação entre PO1 e PO5, houve redução da descontinuidade da matriz extracelular. Para o GMP observou-se diferença significativa do pré operatório para o PO1 e PO5, e na comparação entre PO1 e PO5, houve redução da descontinuidade da matriz extracelular.

Tabela 4. Análise intragrupo da descontinuidade de área da matriz extracelular dos grupos estudados.

	Grupo controle (n=20)			Grupo mobilização precoce (n=21)		
	Pré	PO1	PO5	Pré	PO1	PO5
%	6,65±3,73*	45,08±7,76 [#]	30,59±3,64	5,61±4,29*	38,90±11,26 [#]	20,94±8,47

Pré: período pré operatório; PO1: primeiro dia pós operatório; PO5: quinto dia pós operatório.*P<0,05: Pré vs PO1 e Pré vs PO5; [#]P<0,05: PO1 vs PO5

Na Tabela 5 estão apresentados os dados da análise entre os grupos controle e mobilização precoce nos períodos pré operatório, no primeiro dia pós operatório e no quinto dia pós operatório. Não houve alterações significativas na análise dos dados de descontinuidade da matriz extracelular na comparação intergrupos no pré operatório, bem como, na comparação entre os grupos no PO1. No entanto, a comparação no PO5 entre o GC e GMP mostrou-se significativa, sendo os menores valores observados no GMP.

Em relação ao tamanho do efeito, quando comparados o PO5 do GMP em relação ao controle, observou-se grande tamanho de efeito do tratamento.

Tabela 5. Análise intergrupos da descontinuidade de área da matriz extracelular.

	Pré		PO1		PO5		TE
	GC	GMP	GC	GMP	GC	GMP	
%	6,65±3,73	5,61±4,29	45,08±7,76	38,90±11,26	30,59±3,64	20,94±8,47*	1,2

Pré: período pré operatório; PO1: primeiro dia pós operatório; PO5: quinto dia pós operatório; GC: grupo controle; GMP: grupo mobilização precoce. TE: tamanho do efeito entre PO5 do GMP vs. GC. *P<0,05: PO5 GMP vs PO5 GC

3.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS

Na Tabela 6 estão apresentados os dados das variáveis fisiológicas antes e após os protocolos realizados pelos grupos controle e grupo mobilização precoce, no primeiro dia pós operatório, a análise das comparações intergrupos são apresentadas na Tabela 7. Não houve diferença significativa na variável saturação de pulso de oxigênio, no entanto, houve diferença significativa entre os dados obtidos antes do início do exercício e ao término do exercício para a frequência cardíaca em ambos os grupos. Com relação a pressão arterial sistêmica, tanto para a sistólica quanto a diastólica os valores após a realização do exercício no primeiro dia pós operatório foram superiores aos valores iniciais, somente para o grupo controle.

Tabela 6. Análise intragrupo das variáveis fisiológicas no primeiro dia pós operatório.

Variáveis	GC			GMP		
	Pré	Pós	p-valor GC	Pré	Pós	p-valor GMP
FC (bpm)	81,6±15,55	90,73±12,93	<0,0001	85±12,39	99,68±12,42	<0,0001
SpO ₂ (%)	94,6±3,58	94,65±3,09	0,94	94,4±3,04	94,5±2,48	0,85
PAS (mmHg)	117,82±11,55	122,86±10,39	0,002	117,72±16,16	122,04±26,97	0,38
PAD (mmHg)	80,6±9,62	82,60±7,05	0,04	82,04±8,68	82,72±5,05	0,62
BORG	1,5±0,8	2,3±2,2	0,05	2,1±0,9	4,7±1,1	0,04

GC: grupo controle; GMP: grupo mobilização precoce; FC: frequência cardíaca; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; BORG: Escala CR-10 de Borg. P<0,05.

Tabela 7. Análise intergrupos das variáveis fisiológicas no primeiro dia pós operatório.

Variáveis	GC Pré	GMP Pré	p-valor Pré	GC Pós	GMP Pós	p-valor Pós
FC (bpm)	81,6±15,55	85±12,39	0,46	90,73±12,93	99,68±12,42	0,054
SpO ₂ (%)	94,6±3,58	94,4±3,04	0,84	94,65±3,09	94,5±2,48	0,73
PAS (mmHg)	117,82±11,55	117,72±16,16	0,80	122,86±10,39	122,04±26,97	0,83
PAD (mmHg)	80,6±9,62	82,04±8,68	0,85	82,60±7,05	82,72±5,05	0,79
BORG	1,5±0,8	2,1±0,9	0,7	2,3±2,2	4,7±1,1	0,04

GC Pré: variáveis do grupo controle antes da realização do protocolo; GMP Pré: variáveis do grupo mobilização precoce antes da realização do protocolo; GC Pós: variáveis do grupo controle após realização do protocolo; GMP Pós: variáveis do grupo mobilização precoce após realização do protocolo; FC: frequência cardíaca; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; BORG: Escala CR-10 de Borg. P<0,05.

4 DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo investigar a modulação autonômica da frequência cardíaca, o estresse oxidativo, tempo de internação e o nível de segurança de pacientes submetidos à troca de valva cardíaca que foram submetidos à mobilização precoce, com ênfase em exercícios aeróbios.

Os resultados deste estudo indicaram melhor modulação autonômica da frequência cardíaca no GMP em relação ao GC, aumento do nível de estresse oxidativo no pós operatório de troca de valva cardíaca e que o grupo que realizou o protocolo de reabilitação cardíaca convencional acrescido de mobilização precoce apresentou menor descontinuidade da matriz extracelular no PO5 em relação ao GC, indicando que o exercício físico aeróbio reduz o estresse oxidativo. A análise do tempo de permanência hospitalar mostrou que os pacientes do GMP permaneceram internados por um tempo inferior aos do GC. Por fim os protocolos de intervenção fisioterapêutica demonstraram-se seguros quando aplicados em pacientes no pós operatório de troca de valva cardíaca.

Durante muito tempo, a forma de tratar os pacientes na UTI consistia na restrição de qualquer atividade física. Por esse motivo, os pacientes apresentavam descondicionamento físico, fraqueza muscular (PANDIT; AGRAWAL, 2006; NEEDHAM, 2008), dispneia, depressão, ansiedade e redução da qualidade de vida, aumentando ainda mais o tempo de permanência no ambiente hospitalar. Assim, a mobilização precoce torna-se fundamental a fim de melhorar o transporte de oxigênio, reduzir os efeitos deletérios do imobilismo e do repouso, com atividades terapêuticas progressivas, como exercícios fisioterapêuticos no leito, treinamento do paciente para sentar à beira do leito,

ortostatismo, transferência para a cadeira e deambulação (DANTAS et al., 2012; CONOLLY et al., 2016). Um programa de reabilitação após a cirurgia cardíaca deve ser composto por exercícios físicos estabelecidos de forma estruturada, que levam a melhora do impacto funcional, psicológico, social e dos aspectos que permeiam a qualidade de vida desses pacientes (BORGHI-SILVA et al., 2014; LAURENT et al., 2016).

O procedimento cirúrgico é um método eficaz para o tratamento das valvopatias, prevenindo o óbito, além de proporcionar redução dos sintomas aos pacientes quando comparados aos que se submetem a outros tipos de tratamento. Por outro lado, trata-se de um procedimento de alto risco devido à complicações pós-operatórias, sendo necessário assim, a atuação de uma equipe multiprofissional, com o objetivo de aumentar a sobrevida e minimizar as complicações pulmonares e hemodinâmicas desses pacientes (VAN VENROOJI et al., 2012).

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, há uma maior incidência de complicações relacionadas ao sistema respiratório, e as mais frequentes incluem atelectasias, infecções e aumento no tempo de ventilação mecânica, no entanto podem ser encontrados efeitos deletérios decorrentes da imobilidade no leito como diminuição da força e da massa muscular, as quais são responsáveis por grande morbidade, aumento do tempo de internação hospitalar e óbito (SCHWEICKERT; HALL, 2007), bem como o aumento do estresse oxidativo após a cirurgia cardíaca (DANTAS et al., 2012). No presente estudo foram identificados alguns desses efeitos deletérios no pós operatório de troca de valva cardíaca.

As valvopatias levam a redução da atividade parassimpática (KURTOGLU et al., 2013) a qual pode ser minimizada pelo exercício físico (MELO et al., 2005), fato que pode ser observado em nosso estudo onde os valores de RMSSD, SDNN e SD1, que indicam a modulação autonômica parassimpática, encontravam-se reduzidos no período pré operatório.

Imediatamente após a cirurgia cardíaca é alterado o balanço da regulação vagal e simpática, a qual não é recuperada mesmo após 20h da cirurgia cardíaca, sendo tal modulação adequada somente após a utilização de drogas vasoativas. A análise da banda de alta frequência demonstra estar reduzida progressivamente até a vigésima hora pós operatória, no entanto, o comportamento da Entropia de Shannon, uma variável não linear da VFC apresenta comportamento diferente no pós operatório, tendo redução até quatro horas no pós operatório de pacientes de revascularização do miocárdio, com utilização de betabloqueadores no período pré operatório (Bauernschmitt, 2004). No presente estudo os pacientes envolvidos não fizeram uso de betabloqueadores no período pré operatório, sendo utilizados somente entre o pós operatório imediato e o segundo dia pós operatório, e a análise dos dados no domínio da frequência, referentes a banda de alta frequência, bem como a análise da Entropia de Shannon apresentaram comportamento diferente do referido estudo com aumento dos valores no período pós operatório.

Com relação à análise da VFC, todos os voluntários da pesquisa, mesmo no período pré operatório, apresentavam disfunção da modulação autonômica da frequência cardíaca, na análise das variáveis no domínio do tempo e nas variáveis não lineares. Este achado também foi referido por Alter et al. (2006), em

um estudo realizado com 86 pacientes com ritmo cardíaco sinusal, mas com hipertrofia cardíaca, no qual identificou 33 pacientes com hipertrofia miocárdica decorrente de estenose valvar e todos apresentavam alteração da modulação autonômica cardíaca, o que foi justificado pelo fato de que esta redução pode ter correlação com a hipertrofia encontrada nesses pacientes.

A cirurgia cardíaca é um evento traumático que pode levar a redução da VFC, a qual pode ser associada ao trauma cirúrgico e trazer complicações relacionadas ao estresse mental, depressão e ansiedade (TULLY; BAKER, 2012), no entanto no presente estudo não foram aplicadas escalas de avaliação destas variáveis, mas muitos desses pacientes encontravam-se há muito tempo internados e por muitas vezes longe de suas cidades, visto que o hospital de realização da cirurgia é referência na região norte do Brasil e recebe pacientes de todos os estados desta região.

A reabilitação cardíaca realizada com exercícios físicos é um dos principais métodos de tratamento no pós operatório de cirurgia cardíaca (HERDY et al., 2008). Alguns autores tem identificado redução da VFC após a cirurgia de troca de valva cardíaca, com alteração do ritmo de condução elétrica e associação à eventos adversos (BRONNER et al., 1998; COMPOSTELLA et al., 2015; ŻEBROWSKI et al., 2015). Sendo assim, investigar os efeitos do exercício físico precoce, no pós operatório de cirurgia de troca de valva cardíaca, sobre a modulação autonômica da FC desses pacientes torna-se relevante, visto que grande parte dos estudos encontrados são com pacientes de cirurgia de revascularização do miocárdio (HERDY et al., 2008; MENDES et al., 2010; MENDES et al., 2014).

No primeiro dia pós operatório, a análise da modulação autonômica da frequência cardíaca demonstrou que os pacientes apresentavam maior VFC, fato que pode ser observado pelo aumento significativo de índices RMSSD, SDNN e SD1, no entanto este fato deve-se provavelmente a utilização de drogas que influenciaram o ritmo de condução cardíaca, utilizadas entre o primeiro e segundo dias pós operatórios, que segundo Nolan et al. (2008), o uso destas drogas pode influenciar a modulação autonômica da frequência cardíaca. Neste período são utilizadas principalmente drogas betabloqueadoras, o que está relacionado a redução da mortalidade em pacientes com doenças cardiovasculares (FISTER et al., 2016).

Para minimizar os sintomas e melhorar o prognóstico dos pacientes com doenças cardíacas são utilizadas drogas como os betabloqueadores, os quais podem reverter o processo inadequado de remodelação do miocárdio, alterando a expressão gênica do mesmo (CHIMENTI et al., 2016), aumentando a resistência dos cardiomiócitos à morte celular e ao metabolismo do cálcio (SHIN et al., 2014), sendo acompanhada de alteração neuro-humoral do sistema nervoso simpático (CHATERJEE, et al., 2013). No presente estudo todos os voluntários incluídos tiveram betabloqueadores prescritos no período pós operatório, fato que se manteve constante até o segundo dia pós operatório.

Os betabloqueadores apesar de reduzirem a resposta do nodo sinusal à atividade simpática (CHILADAKIS; GEORGIPOULOU; ALEXOPOULOS, 2004), no presente estudo no primeiro dia pós operatório, no que se refere a análise das variáveis no domínio da frequência, pode-se observar que os valores no pré operatório tenderam a um maior predomínio na modulação parassimpática e no

primeiro dia pós operatório para uma tendência de modulação simpática, mesmo com a utilização de betabloqueadores neste período. Em estudo realizado com pacientes com doença arterial coronariana, Fiogbé et al. (2014) encontraram resultados semelhantes aos do presente estudo, onde foram observados dados significativos somente na análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca. Sendo esta justificada pelo fato de que as variáveis lineares avaliam a magnitude da variabilidade da frequência cardíaca em diferentes bandas e as variáveis não lineares a complexidade da flutuação da frequência cardíaca (JOKINEN et al., 2003), sendo este tipo de avaliação mais fidedigna para pacientes que utilizam betabloqueadores.

Estudo realizado por Hiss et al. (2012) ao analisar a modulação autonômica da FC durante o exercício, no primeiro dia do protocolo de reabilitação cardíaca fase I, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, os autores observaram redução da modulação parassimpática. No presente estudo, observou-se elevação dos valores de RMSSD, SDNN e SD1, no entanto a comparação torna-se inviável considerando as diferenças entre os protocolos experimentais, uma vez que os pacientes estavam sob efeito de betabloqueadores e a coleta foi realizada em repouso, sendo este o primeiro estudo que se propõe a adotar esta metodologia nesta população.

As respostas da modulação autonômica da FC durante o exercício são de acordo com o envolvimento do débito cardíaco, com o objetivo de manter a perfusão dos tecidos, as quais são dependentes da intensidade do mesmo (FREEMAN et al., 2006), no qual o sistema nervoso parassimpático tem sua atividade reduzida quando atinge entre 50 a 60% do pico aeróbio, até que o

sistema nervoso simpático atue de forma isolada (YAMAMOTO; HUGHSON; PETERSON, 1991). No presente estudo a intensidade de exercício foi avaliada somente pela escala modificada CR-10 de Borg, que determina de modo subjetivo a intensidade do exercício, mesmo assim nenhum voluntário apresentou piora da modulação autonômica da FC, decorrente do protocolo de reabilitação cardíaca.

Estudos tem demonstrado que o exercício físico realizado de modo precoce após a cirurgia cardíaca pode melhorar a modulação autonômica da FC (MENDES et al., 2010; MENDES et al., 2014), assim como encontrado no presente estudo, no qual observou-se que os índices RMSSD, SDNN e SD1 do GMP foram maiores que os do GC, os quais indicam maior influência do sistema nervoso autônomo parassimpático sobre a modulação autonômica, bem como a análise do tamanho do efeito do treinamento, demonstrou na comparação entre os grupos grande magnitude para os resultados obtidos pelo GMP em relação ao controle.

A comparação dos resultados, neste estudo, da Entropia de Shannon (ES) nos dois grupos antes e depois do protocolo de reabilitação cardíaca mostrou que o GMP reduziu a complexidade da distribuição dos padrões, entretanto no GC a complexidade não mudou, e que houve grande tamanho de efeito para o GMP.

A análise da complexidade da variabilidade da frequência cardíaca pela Entropia é um bom marcador do controle cardíaco em condições fisiológicas, como nas doenças cardíacas, reduzindo em decorrência do aumento da atividade simpática e da retirada vagal (GOLDBERGER; PENG; LIPSITZ, 2002). Existem dois métodos principais de avaliação da complexidade cardíaca, o primeiro analisa dados grosseiros através da dinâmica original (PORTA et al., 2013) e o

segundo é baseado em permutações de dados, a qual tem ganhado grande atenção, apesar de não existir comparação direta entre as duas técnicas, pois acredita-se que sua capacidade de fornecer Índices globais de complexidade dinâmica podem ser tendenciosos pelo ruído de banda larga superposto aos dados, sendo portanto, inadequada em comparação com abordagens entre as duas metodologias (AMIGÒ; KELLER; KURTS, 2013). No presente estudo foi selecionado o segundo tipo de análise, demonstrando que após a cirurgia cardíaca houve uma perda da complexidade do sinal em ambos os grupos, fato demonstrado pelo aumento dos valores de ES.

Estudos de sinais fisiológicos sugerem a existência de um comportamento caótico e fractal do sistema cardiovascular, sendo a ES um método não linear proposto para avaliar esse comportamento do sistema cardiovascular (Porta et al, 2007). Os resultados da ES obtidos depois do protocolo de reabilitação sugerem que além do aumento da atividade vagal sobre o coração, houve uma piora do comportamento caótico e fractal do sistema cardiovascular, refletindo a pior condição clínica do paciente no período pós operatório.

Em um estudo realizado por MENDES et al. (2014) que investigou 44 pacientes no pós operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, sendo 23 com função ventricular normal e 21 com função ventricular reduzida, os autores sugerem que com o mesmo protocolo de intervenção de reabilitação cardíaca, obtiveram resultados diferentes no que se refere a modulação autonômica da frequência cardíaca, sendo que o grupo com função ventricular normal apresentou resposta autonômica mais atenuada quando comparada ao grupo com função ventricular reduzida, e os autores concluíram que a função

ventricular deve ser levada em consideração quando ocorre a prescrição do protocolo de reabilitação cardíaca. Considerando que a FEVE dos grupos após a randomização mostrou-se homogênea, os resultados do grupo mobilização precoce demonstrou-se promissor frente aos resultados encontrados no grupo controle.

Os efeitos benéficos do exercício físico de baixa intensidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca sobre a modulação autonômica da FC podem ser encontrados ainda após seis à 12 semanas (BROWN et al., 2004), sendo assim o exercício físico pode trazer benefícios importantes que podem contribuir para a alta hospitalar de forma precoce nos pacientes de cirurgia de troca de valva cardíaca, conforme observado na comparação entre os grupos do presente estudo.

Durante muito tempo, a forma de tratar os pacientes na UTI consistia na restrição de qualquer atividade física. Por esse motivo, os pacientes apresentavam descondicionalismo físico, fraqueza muscular (PANDIT; AGRAWAL, 2006; NEEDHAM, 2008), dispneia, depressão, ansiedade e redução da qualidade de vida, aumentando ainda mais o tempo de permanência no ambiente hospitalar. Assim, a mobilização precoce torna-se fundamental a fim de melhorar o transporte de oxigênio, reduzir os efeitos deletérios do imobilismo e do repouso, com atividades terapêuticas progressivas, como exercícios fisioterapêuticos no leito, treinamento do paciente para sentar à beira do leito, ortostatismo, transferência para a cadeira e deambulação (DANTAS et al., 2012; CONOLLY et al., 2016).

Um programa de reabilitação após a cirurgia cardíaca deve ser composto por exercícios físicos estabelecidos de forma estruturada, que levam a melhora do impacto funcional, psicológico, social e dos aspectos que permeiam a qualidade de vida desses pacientes (BORGHI-SILVA et al., 2014; LAURENT et al., 2016).

Apesar de a mobilização precoce ser indicada nas unidades de terapia intensiva, ainda existe o receio referente a segurança dos protocolos, no entanto foi encontrado na literatura pesquisada poucas propostas sobre como abordar de forma segura pacientes críticos (MENDEZ-TELLES et al., 2012). De acordo com os autores deve-se ter atenção ao nível de consciência do paciente e aos parâmetros cardiorrespiratórios, neste estudo foram coletadas variáveis fisiológicas relacionadas ao sistema cardiovascular como frequência cardíaca e pressão arterial, que apesar de apresentarem alteração significativa entre as variáveis coletadas antes e após realização do exercício, as mesmas não apresentaram risco aos pacientes envolvidos tanto no protocolo realizado pelo grupo controle quanto ao protocolo do grupo mobilização precoce.

A intervenção fisioterapêutica na unidade UTI, tem se mostrado uma técnica eficaz e segura, como refere um estudo em que foram analisados 12.281 pacientes que receberam intervenção fisioterapêutica na UTI que incluía exercícios, posicionamentos e transferências. Do total amostral, apenas 0,2% dos participantes tiveram complicações decorrentes da mobilização, incluindo complicações psicológicas (ZEPPOS et al., 2007), como o delírio após a cirurgia cardíaca (KUMAR et al., 2017). Assim, a instalação de protocolos de reabilitação com mobilização precoce, tem-se mostrado extremamente segura em pacientes críticos, visto o pequeno número de eventos adversos (JIMENO et al., 2016).

Concordante com esses resultados, no presente estudo não foram identificados efeitos adversos, como alterações importantes da pressão arterial, queda da saturação de pulso de oxigênio, arritmias cardíacas ou hipotensão postural durante a aplicação do protocolo de mobilização precoce, sugerindo que a intervenção fisioterapêutica na UTI para esta população é uma proposta segura.

A segurança da intervenção fisioterapêutica precoce em pacientes cardiopatas pôde ser comprovada por Hiss et al. (2012), estudando 51 pacientes com infarto agudo do miocárdio na reabilitação cardíaca na fase 1, onde avaliaram respostas hemodinâmicas e da modulação autonômica da FC, e concluíram que a realização de exercícios físicos nessa fase é efetiva por alterar os parâmetros avaliados, mas sem trazer nenhuma complicação clínica durante sua realização. No presente estudo não foi investigada a modulação autonômica da frequência cardíaca durante a realização do protocolo de exercícios, mas mesmo assim não foram identificadas alterações clínicas que pudessem comprometer o estado de saúde dos pacientes.

O único estudo neste tipo de cirurgia encontrado na literatura pesquisada, que relata a segurança da mobilização precoce em pacientes no pós operatório de troca de valva cardíaca apresenta um protocolo com duração de somente 20 minutos, sendo intercalados exercícios sentados no leito e em pé, e avaliado para a segurança os níveis da saturação venosa de oxigênio e o índice cardíaco sendo que não foram observadas alterações significativas no primeiro e segundo dia de intervenção fisioterapêutica (KIKERBY-GASTARD et al., 2004). Esses resultados são concordantes com os do presente estudo, visto que não foram identificadas alterações significativas em variáveis fisiológicas que demonstrassem redução

dos níveis de segurança da intervenção precoce no pós operatório de troca de valva cardíaca. Além dos pacientes não demonstrarem piora clínica decorrente do protocolo, não apresentaram perda de cateteres, drenos e quedas decorrentes da aplicação do protocolo, demonstrando que o exercício físico nesta população, pode ser aplicada de forma segura.

Cavalva et al. (2013) apontam possíveis relações das doenças cardíacas e suas respectivas intervenções cirúrgicas com o estresse oxidativo e vias de óxido nítrico. Os autores observaram aumento do estresse oxidativo, relacionado principalmente com as cirurgias cardíacas para correção de estenose aórtica e regurgitação mitral, quando comparados a outras patologias cardíacas. O estudo sugere que, o estresse oxidativo pode ser considerado como um mecanismo unificador para muitos fatores de risco cardiovasculares, e que pode ocorrer na parede arterial do doente um ciclo vicioso entre estresse oxidativo e inflamação, provocando também a perda da proteção antioxidante e a morte celular. Dessa forma, justifica-se o aumento do estresse oxidativo do período pré-operatório para o pós-operatório, evidenciado em ambos os grupos no presente estudo.

O processo cirúrgico exerce grande influência sobre o estresse oxidativo, o que se dá devido a procedimentos como a CEC, a qual é amplamente utilizada nas cirurgias cardíacas como auxiliar de condição essencial para realização da mesma. A lesão isquêmica durante a CEC, ocorre quando o sangue fornecido ao tecido é acompanhado por depleção celular de adenosina trifosfato. Neste sentido, a reperfusão após um processo de isquemia, desempenha um papel central no estresse oxidativo, iniciando uma série de eventos bioquímicos que resultam no aumento excessivo de espécies reativas de oxigênio, e estas podem

desencadear vias de ação pró-inflamatórias e vias de sinalização pró apoptóticas (ZAKKAR et al., 2015), sendo esse possivelmente um dos fatores que contribuiu para o aumento do estresse oxidativo no período pós operatório no presente estudo, mesmo após a realização dos protocolos de reabilitação e exercício físicos em ambos os grupos.

Outro fator intrinsecamente relacionado à cirurgia cardíaca que interfere nos níveis de estresse oxidativo é o tempo de permanência em ventilação mecânica, o qual no pós operatório pode trazer consequências negativas ao organismo, visto que a alta pressão positiva e/ou com fração inspirada de oxigênio (FIO₂) acima de 21%, devido ao aumento da atividade metabólica, favorece as lesões oxidativas moleculares, o que pode gerar estresse oxidativo a níveis em que há ineficácia de controle com métodos antioxidantes (MAZZULO et al., 2012). No entanto, tal afirmativa não pode ser relacionada com os resultados encontrados no presente estudo, visto que os pacientes permaneceram em ventilação mecânica por um tempo médio de 18,3 horas e com FIO₂ acima de 21% após a cirurgia de troca de valva cardíaca até o momento da extubação, sendo que a maior parte do aumento das espécies reativas de oxigênio encontradas no período pós operatório deve-se à eventos intra operatórios.

Sabe-se que a prática de exercícios físicos de maneira regular contribui para a redução da produção de espécies reativas de oxigênio, fato que acontece devido ao aumento da defesa antioxidante, evitando assim a instalação da fadiga muscular e aparecimento de lesões musculares (LEUNG et al., 2012). No presente estudo, no PO5, observou-se redução do estresse oxidativo no grupo mobilização precoce em relação ao controle, fato que talvez possa ter ocorrido

pelo maior volume de exercícios físicos, e que também é reforçado pelo grande tamanho de efeito de treinamento do GMP em relação ao GC no PO5.

Em relação aos mecanismos micromoleculares envolvidos nos efeitos antiinflamatórios do exercício físico, sabe-se que este está principalmente relacionado ao aumento de receptores de TNF- α e das citocinas IL-10 e IL-6. Este efeito antiinflamatório está presente imediatamente após a realização do exercício, e sua presença está diretamente relacionada com a intensidade do exercício, presença de comorbidades e período de coleta (BATISTA et al., 2009; MARREIRO e ANDRADE, 2011). Dessa forma, a prática dos exercícios físicos, como o realizado no presente estudo, pode exercer um efeito antiinflamatório induzido por várias sessões agudas, as quais conduzem a uma proteção contra situações inflamatórias crônicas. O exercício físico, dependendo de sua intensidade, pode ser um elemento ativador da síntese de oxidantes, sendo assim o exercício de intensidade moderada pode ser considerado como uma boa estratégia de combate ao estresse oxidativo, no pós operatório de troca de valva cardíaca.

Os pacientes no pós operatório de cirurgia cardíaca, internados na UTI, apresentam na maioria das vezes fraqueza muscular, devido à inatividade, inflamação e utilização de agentes farmacológicos, sendo assim de fundamental importância evitar ou atenuar o descondicionamento muscular o mais precoce possível. A carga imposta pela ação da gravidade na postura ortostática é essencial para a manutenção da força muscular dos membros inferiores, bem como reduzir a imobilidade, para assim melhorar diversas complicações, como pulmonares, cognitivas e de qualidade de vida (CAVALVA et al., 2013).

Atualmente, sabe-se dos diversos benefícios do exercício, principalmente no que diz respeito aos fatores de proteção cardiovasculares. No entanto, existem lacunas em relação a intensidade do mesmo.

Um estudo realizado com homens saudáveis treinados em cicloergômetro, evidenciou aumento das vias de dilatação endotelial dependentes de óxido nítrico e estresse oxidativo a partir de moderada até alta intensidade (GOTO et al., 2003), justificando possivelmente os achados do presente estudo referentes a redução do estresse oxidativo do PO1 para o PO5, visto que se utilizou de exercícios de intensidade moderada, verificados pela escala CR10 de Borg. Nesse contexto nota-se que a variação de volume de exercícios entre os grupos não alterou os níveis de estresse oxidativo nos mesmos, sugerindo que além de seus inúmeros benefícios, o exercício pode aumentar as reações causadas pelas espécies reativas de oxigênio.

A mobilização precoce no paciente crítico, com a realização de exercício físico ainda na UTI, melhora a capacidade de realizar atividades físicas, melhora a recuperação funcional e a força muscular (BURTIN et al., 2009), dados que não foram investigados no presente estudo, mas que podem contribuir para a redução do tempo de internação hospitalar, que é um dado importante a ser discutido, sendo que a média de tempo de internação nas áreas hospitalares de cirurgia de alta e média complexidade é de 4 à 10 dias e quanto maior o tempo de permanência, maior o índice de mortalidade (ABELHA et al., 2006). No estudo realizado por Kasotakis et al. (2012), os autores observaram que o tempo de internação está relacionado à diversas complicações, como sepse, aumento do tempo de ventilação mecânica, fraqueza muscular e aumento do uso de

medicações que podem trazer diversos efeitos adversos. No presente estudo, o tempo médio de internação na UTI foi de 8,3 dias e após a alta permaneceram na enfermaria por mais 25,5 dias, além disso muitos pacientes aguardaram na enfermaria antes da cirurgia em média 35 dias, fato que pode levar a uma série de comorbidades e aumentar o índice de óbito. Considerando este aspecto, observou-se que o tempo de internação dos pacientes do GMP foi significativamente menor que o do GC, o que pode contribuir para a redução de gastos hospitalares com a internação e reduzir a morbimortalidade dos pacientes (AZUH et al., 2016; HASHEM; NELLIOT; NEEDHAM, 2016).

Após alta hospitalar muitos pacientes retornam para suas casas e não dão continuidade ao programa de reabilitação cardíaca, como descreve o estudo de Wright et al. (2002), que após entrevista de 100 pacientes no pós operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio observou que somente 22 pacientes deram seguimento ao protocolo de reabilitação após alta hospitalar, e concluiu que em muitos centros de reabilitação do Reino Unido o acompanhamento é insuficiente, fato que pode levar ao aparecimento de novos eventos cardíacos, aumentando a morbidade e mortalidade. No Pará, o único centro de referencia em cirurgia cardíaca é na cidade de Belém, no entanto a maior parte dos pacientes participantes do estudo eram do interior, sendo sugestivo que provavelmente não tiveram o acompanhamento adequado após alta hospitalar, no entanto essa informação não foi coletada.

Apesar dos resultados promissores, o estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, como o fato de não se ter observado a classificação funcional no período de realização do protocolo de reabilitação cardíaca, o que

pode influenciar o tempo de recuperação dos mesmos. Além disso, muitos pacientes tiveram que permanecer por muito tempo internados aguardando a cirurgia, o que pode influenciar no condicionamento físico dos mesmos, bem como o tempo de recuperação e alta hospitalar, no entanto, os dois grupos apresentaram dados homogêneos antes da realização do protocolo de intervenção.

5 CONCLUSÃO

A modulação autonômica da frequência cardíaca apresentou-se aumentada no primeiro pós operatório para todos os pacientes, no entanto, no PO5, observou-se maior VFC para o GMP, indicando melhor modulação autonômica da frequência cardíaca no grupo mobilização precoce frente ao grupo controle, fato que sugere o benefício do exercício físico realizado de forma precoce no pós operatório de troca de valva cardíaca.

Observou-se influência da cirurgia cardíaca sobre o estresse oxidativo, tendo em vista que houve alteração do pré operatório para o pós operatório em ambos os grupos. O grupo que realizou o protocolo de fisioterapia convencional associada a mobilização precoce apresentou menores valores relacionados ao estresse oxidativo no PO5 quando comparado ao grupo controle, o que sugere que a realização do exercício físico aeróbio na reabilitação cardíaca desses pacientes reduz o estresse oxidativo.

Outro achado foi o menor tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e hospitalar do GMP, sugerindo-se que este protocolo pode auxiliar na redução do tempo de internação hospitalar e conseqüentemente influenciar na redução dos custos hospitalares, em decorrência da redução das morbidades e mortalidade relacionadas ao tempo de internação.

A mobilização precoce com base no exercício aeróbio proposto no presente estudo mostrou-se eficiente e segura, visto que as variáveis analisadas apresentaram adaptações benéficas sem que ocorressem eventos adversos que alterassem a condição clínica e hemodinâmica dos pacientes.

REFERÊNCIAS¹

Abelha FJ, Castro MA, Landeiro NM, Neves AM, Santos CC. Mortality and length of stay in a surgical intensive care unit. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56(1):34-45.

Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 2006;44(12):1031-51.

Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy--relation to left ventricular mass and etiology. *Am Heart J.* 2006;151(4):829-36.

Almeida A, Picon P, Wender O. Resultados de pacientes submetidos à cirurgia de substituição valvar aórtica usando próteses mecânicas ou biológicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):326-337.

American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence statement on stress testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians - American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1441-53.

Amigò J M, Keller K, Kurths J. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2013;222:241-7.

Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919.

Azarfarin R, Ashouri N, Totonchi Z, Bakhshandeh H, Yaghoubi A. Factors Influencing Prolonged ICU Stay After Open Heart Surgery. *Res Cardiovasc Med.* 2014;3(4):e20159.

Azuh O, Gammon H, Burmeister C, Frega D, Nerenz D, DiGiovine B, Siddiqui A. Benefits of early active mobility in the medical intensive care unit: a pilot study. *Am J Med.* 2016;129(8):866-871.

Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriguez L, Hopkins RO. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med.* 2007;35(1):139-45.

Balan P, Zhao Y, Johnson S, Arain S, Dhoble A, Estrera A, et al. The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardio.* 2017;29(3):109-114.

¹ Baseadas na norma do International Committee of Medical Journals Editors – Grupo de Vancouver; 2005.

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, Paula SO, Minim VPR, J Bressan. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev. Nutr.* 2010;23(4):629-643.

Barbosa de Queiroz K, Honorato-Sampaio K, Rossoni Júnior JV, Andrade Leal D, Pinto AB, Kappes-Becker L, et al. Physical activity prevents alterations in mitochondrial ultrastructure and glucometabolic parameters in a high-sugar diet model. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172103.

Batista ML, Lopes RD, Seelaender MCL, Lopes AC. Anti-inflammatory Effect of Physical Training in Heart Failure: Role of TNF- α and IL-10. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6): 692-700.

Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck E, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):320-6.

Bhat A, Chakravarthy K, Rao BK. Mobilization of patients in neurological Intensive Care Units of India: A survey. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(6):337-41.

Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, Gerson C J. Current Trends in Reducing Cardiovascular Disease Risk Factors Around the World: Focus on Cardiac Rehabilitation in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(5):536-542.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [online]. Brasília [s.d.]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 01 de julho de 2017.

Bronner F, Douchet MP, Quiring E, Charpentier A, Vi-Fane R, Eisenmann B, Chauvin M, Brechenmacher C. Variability of heart rate after heart surgery under extracorporeal circulation: aortocoronary bypass or aortic valve replacement *Ann Cardiol Angeiol.* 1998;47(8):549-54.

Brown CA, Wolfe LA, Hains S, Ropchan G, Parlow J. Heart rate variability following coronary artery bypass graft surgery as a function of recovery time, posture, and exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:457–64.

Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhance short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37:2499– 2505.

Cavalazzi T, Cavalazzi R, Cavalcante T, Bettencourt A, Diccini S. Evaluation of the use of the Modified Scale of Borg in the asthmatic crisis. *Acta Paul. Enferm.* 2005;18(1)39-45.

Cavalva V, Tremoli E, Porro B, Veglia F, Myasoedova V, Squellerio I, et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(6):923-30.

Cavenaghi S, Moura SCG, Silva TH, Venturinelli TD; Marino LHC; Lamari NM. Importance of pre- and postoperative physiotherapy in pediatric cardiac surgery. *Rev Bras Cardiol.* 2009; 24(3): 397-400.

Chang CJ, Chen YC, Lee CH, Yang IF, Yang TF. Posture and Gender Differentially Affect Heart Rate Variability of Symptomatic Mitral Valve Prolapse and Normal Adults. *Acta Cardiol Sin.* 2016 Jul;32(4):467-76.

Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013;346(f55):1-10.

Chen TI, Chen MY. Zinc Is Indispensable in Exercise-Induced Cardioprotection against Intermittent Hypoxia-Induced Left Ventricular Function Impairment in Rats. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168600.

Chi X, Zhou J, Shi P, Liu C. Analysis Methods of Short-term Non-linear Heart Rate Variability and Their Application in Clinical Medicine. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016;33(1):193-200.

Chiladakis, Georgiopoulou, Alexopoulos. Autonomic Effects of Nebivolol versus Atenolol in Healthy Subjects. *Cardiovasc Drugs Therap.* 2004;18(6):469-73.

Chimenti I, Pagano F, Cavarreta E, Angelini F, Peruzzi M, Barreta A, et al. B-blockers treatment of cardiac surgery patients enhances isolation and improves phenotype of cardiosphere-derived cells. *Sci Rep.* 2016;6(36774):1-13.

Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2):637-46.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. New Jersey: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.

Compostella L, Russo N, Compostella C, Setzu T, D'Onofrio A, Isabella G. Impact of type of intervention for aortic valve replacement on heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2015;197:11-5.

Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, Blackwood B, Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax.* 2016;0:1-10.

Corcoran JR, Herbsman JM, Bushnik T, Van Lew S, Stolfi A, Parkin K, et al. Early Rehabilitation in the Medical and Surgical Intensive Care Units for Patients With and Without Mechanical Ventilation: An Interprofessional Performance Improvement Project. *PMR.* 2016;pii:S1934-1482(16)30223-4.

Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, MacDonald MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(8):1436-42.

Damluji A, Zanni JM, Manthey E, Colantuoni E, Kho ME, Needham DM. Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):535.e9-15.

Dantas CM, Silva PFS, Siqueira FHT, Pinto RMF, Matias S, Maciel C, et al. Influence of early mobilization in peripheral muscle strength in the Coronary Care Unit patients. *Rev. bras. ter. Intensiva*. 2012;24(2):173-178.

De Backer O, Luk NH, Olsen NT, Olsen PS, Søndergaard L. Choice of Treatment for Aortic Valve Stenosis in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Eastern Denmark (2005 to 2015). *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):1152-8.

Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, Patel HJ, Grossman PM, Schreiber T, et al. 1-Year Results in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Failed Surgical Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(10):1034-1044.

DeLarochelière H, Urena M, Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Allende R, Laflamme L, et al. Effect on Outcomes and Exercise Performance of Anemia in Patients With Aortic Stenosis Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):472-9.

Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol*. 2016;35(1):22-8.

Ferreira GM, Haeffner MP, Barreto SS, Dall'Ago P. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure brings benefits after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):230-5, 246-51, 233-8.

Fiogbé E, Ferreira R, Sindorf M, Lopes C, Moreno M. Cardiac autonomic function and level of physical activity in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Ativ Saude*. 2014;19(5):579-589.

Fister M, Mikuz U, Starc V, Vrtovec B, Haddad F. Heart rate-guided, but not dose-guided titration of beta blockers stabilizes ventricular repolarization in patients with chronic heart failure. *J Electrocardiol*. 2016;49(4):579-86.

Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF.. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:342-62.

Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(4):167-71.

Gokalp O, Eygi B, Besir Y, Iner H, Gokalp G, Yilik L, Gurbuz A. Effects of Blood Transfusion on Long-Term Survival of Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):371-372.

Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol. Aging*. 2002;23:23-6.

Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003;108:530-535.

Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(Suppl 1):110-8.

Green M, Marzano V, Leditschke IA, Mitchell I, Bissett B. Mobilization of intensive care patients: a multidisciplinary practical guide for clinicians. *J Multidiscip Healthc*. 2016;25(9):247-56.

Hashem MD, Nelliot A, Needham DM. Early mobilization and rehabilitation in the ICU: moving back to the future. *Respir Care*. 2016;61(7):971-9.

He F, Li J, Liu Z, Chuang CC, Yang W, Zuo L. Redox Mechanism of Reactive Oxygen Species in Exercise. *Front Physiol*. 2016 Nov 7;7:486.

Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J, Ribeiro JP. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:714–19.

Hermes C, Nydahl P, Henzler D, Bein T. Positioning therapy and early mobilization in intensive care units : Findings from the current 2015 guidelines. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111(6):567-79.

Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Bialais E, Dugernier J, Tordeur A, Colmant L, Wittebole X, Tirone G, Roeseler J, Laterre PF. Teamwork enables high level of early mobilization in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(80):1-11.

Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*. 2002;75(5-6):247-60.

Hiss MDBS, Neves VR, Hiss FC, Silva E, Borghi-Silva A, Catai AM. Safety of early physical therapy intervention after acute myocardial infarction. *Fisioter. Mov.*, 2012; 25 (1): 153-163.

Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(6):1841-56.

Jimeno SML, López AP, Sarasa MMM, Nicolás OA, Munárriz AL, Azcona MMA, et al. Evidence based nursing: early and safe protocol for ICU patient's mobilization. *Rev Enferm*. 2016;39(4):52-60.

Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri H. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol* 2003;92(8):907-12.

Karemaker JM, Lie KI. Heart rate variability: a telltale of health or disease. *European Heart Journal*. 2000; 21: 435–437.

Kayambu G¹, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):865-74.

Kim C, Choi HE, Jung H, Kang SH, Kim JH, Byun YS. Impact of aerobic exercise training on endothelial function in acute coronary syndrome. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(3):388-95.

Kirkeby-Garstad I, Sellevold O, Stenseth R, Skogvoll E, Karevold A. Marked Mixed Venous Desaturation During Early Mobilization After Aortic Valve Surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:311–7.

Koury JC, Donangelo CM. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev Nutr.* 2003; 16(4):433-41.

Kumar AK, Jayant A, Arya VK, Magoon R, Sharma R. Delirium after cardiac surgery: A pilot study from a single tertiary referral center. *Ann Card Anaesth.* 2017 Jan-Mar;20(1):76-82. doi: 10.4103/0971-9784.197841. Erratum in: *Ann Card Anaesth.* 2017;20(2):281.

Kurtoğlu E, Aktürk E, Korkmaz H, Ataş H, Cuğlan B, Pekdemir H. Impaired heart rate variability in patients with mitral annular calcification: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(7):668-74.

Laitio TT, Huikuri HV, Koskenvuo J, Jalonen J, Mäkitallio TH, Helenius H, Kentala ES, Hartiala J, Scheinin H. Long- term alterations of heart rate dynamics after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1026– 1031.

Lambertucci, R.H.; Levada-Pires, A.C.; Rossoni, L.V.; Curi, R.; Pithon-Curi, T.C. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mech. Ageing Dev.* 2007;128(3):267-75

Lane-Fall MB, Ramaswamy TS, Brown SE, He X, Gutsche JT, Fleisher LA, et al. Structural, Nursing, and Physician Characteristics and 30-Day Mortality for Patients Undergoing Cardiac Surgery in Pennsylvania. *Critical Care Med.* 2017;jun28.

Laurent H, Aubretton S, Richard R, Gorce Y, Caron E, Vallat A, Davin AM, Constantin JM, Coudeyre E. Systematic review of early exercise in intensive care: A qualitative approach. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(2):133-49.

Lee MT, Lin WC, Yu B, Lee TT. Antioxidant Capacity of Phytochemicals and Their Potential Effects on Oxidative Status in Animals. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2016;30(3):299-308.

Lee S, Hashimoto J, Suzuki T, Satoh A. The effects of exercise load during development on oxidative stress levels and antioxidant potential in adulthood. *Free Radic Res.* 2017;51(2):179-186.

Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology.* 1994;233:346–57.

Leung WSS, Chaturvedi RK, Iqbal S, Lachapelle K, de Varennes B. Functional quality of life following open valve surgery in high-risk octogenarians. *J Card Surg.* 2012;27(4):408-14.

Marreiro DN, Andrade LS. Aspects of the relationship between physical activity, oxidative stress and zinc. *Rev. Nutr.* 2011. 24(4):629-640.

Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr.* 2003; 133(Suppl 3):933-40.

Mazzulo JBR, Bona S, Rosa DP, Silva FG, Forgiarini LA, Dias AS, et al. The effects of mechanical ventilation on oxidative stress. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):23-9.

Mello L, Rosatti S, Hortensi P. Avaliação da dor em repouso e durante atividades no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2014;22(1):1-8.

Melo RC, Santos MD, Silva E, Quiterio RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 1331-1338.

Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L.. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil* 2010;32:1320–7.

Mendes RG, Simões RP, Costa FSM, Pantoni CBF, Thommazo-Luporini L, Luzzi S, et al. Is applying the same exercise-based inpatient program to normal and reduced left ventricular function patients the best strategy after coronary surgery? A focus on autonomic cardiac response. *Disabil Rehabil*, 2014; 36(2): 155–162.

Mendez-Telles PA, Nusr R, Feldman D, Needhan DM. Early physical rehabilitation in the ICU: a review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist.* 2012;2(3):96-106.

Morisawa T, Ueno K, Fukuda Y, Kanazawa N, Kawaguchi H, Zaiki R, et al. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through inter-hospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels.* 2017;32(5):1-7.

Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA.* 2008;300(14):1685-90.

Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.

Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, Oliveira L, Silva E, Gallo L, Catai AM. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.

Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, Tanaka TH, Floras JS. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:386–96.

Olszewer, E. *Microscopia Óptica como Método de Medida de Radicais Livres*. 2.ed. São Paulo: Ícone, 2001.

Pandis N, Chung B, Scherer RW, Elbourne D, Altman DG. CONSORT 2010 statement: extension checklist for reporting within person randomised trials. *BMJ*. 2017;357:j2835.

Pandit L, Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(7):621-7.

Paraskevaïdis IA, Iliodromitis EK, Vlahakos D, Tsiapras DP, Nikolaidis A, Marathias A, et al. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance. *Eur Heart J*. 2005;26(3):263-70.

Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, et al. Exercise and heart failure: A statement of the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-25.

Porta R, Vitacca M, Gile LS, Clini E, Bianchi L, Zanotti E, Ambrosino N. Supported arm training in patients recently weaned from mechanical ventilation. *Chest*, 2005;128:2511- 2520.

Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gnecci-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007; 54(1): 94-106.

Porta A, Castiglioni P, Bari V, Bassani T, Marchi A, Cividjian A, Quintin L, Di Rienzo M. K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of short-term complexity of cardiovascular control *Physiol. Meas*. 2013;34:17-33.

Prado FP, Paludetto DR, Bachur CAK, Freitas RAL, Zaia JE, Barros Neto TL, et al. Oxidative stress in blood plasma in persons who are submitted to cold water immersion after acute physical exercise. *Fisioter Pesq*. 2012;19(3):215-221.

Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(3):837-44.

Puig LB, Gaiotto FA, Oliveira JL Jr, Pardi MM, Bacal F, Mady C, Fernandes F, Bellotti G, Ramires JA, Oliveira SA. Mitral valve replacement and remodeling of the left ventricle in dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: initial results. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(2):224-9.

Radovanovic D., Rankovic G. Oxidative stress, stress proteins and antioxidants in exercise. *Acta Med. Medianae*. 2004; 43, 45–48.

Renault JA, Costa-val R, Rosseti MB, Hourí-neto M. Comparison between deep breathing exercises and incentive spirometry after CABG surgery. *Rev Bras Cir Card.* 2009;24(2): 165-172.

Ricardo DR, Araújo CGS. Exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12(5):251e-256e.

Rocha RM, Albuquerque DC, Filho FMA. Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ritmo Circadiano em Paciente com Angina Estável. *Rev.Soc. Cardiol.* 2005;18(5):429-442.

Rodriguez-Blanco YF, Gologorsky A, Salerno TA, Lo K, Gologorsky E. Pulmonary Perfusion and Ventilation during Cardiopulmonary Bypass Are Not Associated with Improved Postoperative Outcomes after Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:47.

Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44, 215–22.

Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;1(388):1377-1388.

Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest.* 2007;131(5):1541-9.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.

Schweickert WD, Kress JP. Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest.* 2011;40(6):1612-7.

Sharif H, Millar PJ, Incognito AV, Ditor DS. Non-invasive electrocardiographic assessments of cardiac autonomic modulation in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016;54(3):166-71.

Shin SY, Kim T, Lee HS, Kang JH, Lee JY, Cho KH, et al. The switching role of β -adrenergic receptor signalling in cell survival or death decision of cardiomyocytes. *Nat Commun.* 2014;5:5777.

Skinner EH, Berney S, Warrillow S, Denehy L. Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc.* 2009;11(2):110-5.

Silva APP, Maynard K, Cruz MR. Effects of motor physical therapy in critically ill patients: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010; 22(1):85-91.

Simone S, Edwards S, Lardieri A, Walker LK, Graciano AL, Kishk OA, Custer JW. Implementation of an ICU Bundle: An Interprofessional Quality Improvement Project to Enhance Delirium Management and Monitor Delirium Prevalence in a Single PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(6):531-540.

Soto ME, Salas JL, Vargas-Barron J, Marquez R, Rodriguez-Hernandez A, Bojalil-Parra R, Pérez-Torres I, Guarner-Lans V. Pre- and post-surgical evaluation of the inflammatory response in patients with aortic stenosis treated with different types of prosthesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):100.

Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules.* 2015 Apr 10;5(2):356-77.

Tarasoutchi F, Katz M, Accorsi TAD, Grimberg M. Valvopatias: atividades físicas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.* 2005; 2: 152-159, 2005.

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5):1043-65.

Tousoulis D. The evolution in the management of aortic valve disease: From surgical techniques to transcatheter interventions. *Hellenic J Cardiol.* 2016;57(6):379-381.

Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998; 274 (2Pt 2):H424-9.

Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol.* 2012 Jun;9(2):197-208.

Van Venrooij LM, Verberne HJ, de Vos R, Borgmeijer-Hoelen MM, van Leeuwen PA, de Mol BA. Postoperative loss of skeletal muscle mass, complications and quality of life in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition.* 2012;28(1):40-5.

Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N, Beckers P, Van Craenenbroeck AH, Gevaert A, et al. Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1876-82.

Vierck HB, Darvin ME, Lademann J, Reissauer A, Baack A, Sterry W, et al. The influence of endurance exercise on the antioxidative status of human skin. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(9):3361-7.

Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991;71:1136-42.

Weisel RD, Nussmeier N, Newman MF, Pearl RG, Wechsler AS, Ambrosio G, Pitt B, Clare RM, Pieper KS, Mongero L, Reece TL, Yau TM, Fremes S, Menasché P, Lira A, Harrington RA, Ferguson TB, RED-CABG Executive and Steering Committees. Predictors of contemporary coronary artery bypass grafting outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2720-6.

Welch KD, Davis TZ, Eden MEV, Aust SD. Deleterious iron-mediated oxidation of biomolecules. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32(7):577-83.

Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. J Surg Res. Risk of adverse outcomes associated with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. 2010;158(1):20-7.

Wright DJ, Williams SG, Riley R, Marshall P, Tan LB. Is early, low level, short term exercise cardiac rehabilitation following coronary bypass surgery beneficial? A randomised controlled trial. Heart. 2002;88:83–84.



Zafiroopoulos B, Alison JA, McCarren B. Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient. Australian Journal of Physiotherapy. 2004; 50: 95-100.

Zakkar M, Guida G, Sulleiman M, Angelini G D. Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:8.

Żebrowski JJ, Kowalik I, Orłowska-Baranowska E, Andrzejewska M, Baranowski R, Gierałowski J. On the risk of aortic valve replacement surgery assessed by heart rate variability parameters. Physiol Meas. 2015;36(1):163-75.

Zeppos L, Patman S, Berney S, Adsett JA, Bridson JM, Paratz JD. Physiotherapy intervention in intensive care is safe: an observational study. Aust J Physiother. 2007;53(4):279-83.

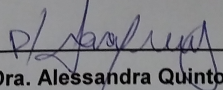
ANEXOS**ANEXO A**

	FUNDAÇÃO PÚBLICA ESTADUAL HOSPITAL DE CLÍNICAS GASPARIANNA GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA SERVIÇO DE GRADUAÇÃO – PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA	
<small>Trav. Alferes Costas s/nº - Bairro: Pedreira - Belém/Pará - CEP: 66.087.660 CNPJ: 22.980.973/0001-77 - Fone: (091) 3276-0601 - FAX: (091) 3276-1150 E-mail gasparvianna@uol.com.br.</small>		

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins em nome da **FUNDAÇÃO PÚBLICA ESTADUAL HOSPITAL DE CLÍNICAS GASPARIANNA**, termos conhecimento do projeto de pesquisa intitulado: "Influência de um programa de reabilitação no pós operatório de troca de válvula cardíaca sobre a modulação autômica da frequência cardíaca e estresse oxidativo" que terá como orientador profa. Marlene Aparecida Moreno e orientando Rodrigo Santiago Barbosa Rocha, tendo o mesmo recebido aceite para seu desenvolvimento nesta Instituição, durante o período pré-estabelecido pelo cronograma e **APÓS APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.**



Belém (Pa), 04 de Agosto de 2014.



Dra. Alessandra Quinto Bentes
Gerente de Ensino e Pesquisa da FHCGV

Dra. Alessandra Quinto Bentes
Gerente de Ensino e
Pesquisa - FHCGV

ANEXO B

 UNIMEP Universidade Metodista de Piracicaba	Comitê de Ética em Pesquisa CEP-UNIMEP
<i>Certificado</i>	
<p>Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Influência de um programa de reabilitação no pós-operatório de troca de válvula cardíaca sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca e estresse oxidativo", sob o protocolo nº 37/2014, da pesquisadora Profa. Marlene Aparecida Moreno esta de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 12/12/2012, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – UNIMEP.</p>	
<p>We certify that the research project with title Influence of a rehabilitation program in postoperative heart valve replacement on autonomic modulation of the heart rate and oxidative stress", protocol nº 37/2014, by Researcher Profa. Marlene Aparecida Moreno is in agreement with the Resolution 466/12 from Conselho Nacional de Saúde/MS and was approved by the Ethical Committee in Research at the Methodist University of Piracicaba – UNIMEP.</p>	
 Profa. Dra. Daniela Faleiros Bertelli Merino Coordenadora CEP - UNIMEP	Piracicaba, 02 de junho de 2014

ANEXO C

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLÍNICAS GASPAR VIANNA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência de um Programa de Reabilitação no Pós Operatório de Troca de Válvula Cardíaca Sobre a Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca e Estresse Oxidativo

Pesquisador: Rodrigo Santiago Barbosa Rocha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37330214.4.0000.0016

Instituição Proponente: Fundação Pública Estadual Hospital das Clínicas Gaspar Vianna

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 914.702

Data da Relatoria: 19/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que avaliará a influencia da mobilização precoce na variabilidade da frequência cardíaca e no estresse oxidativo de pacientes em pós operatório de cirurgia cardíaca

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a influência de um programa de mobilização precoce sobre a modulação autonômica da FC e estresse oxidativo em pacientes submetidos a troca de válvula cardíaca.

Objetivo Secundário:

Avaliar e comparar a modulação autonômica da FC no pré operatório, pós operatório imediato e quinto pós operatório de troca de válvula cardíaca. Avaliar e comparar o estresse oxidativo no pré operatório, pós operatório imediato e quinto pós operatório de troca de válvula cardíaca. Comparar os efeitos da fisioterapia convencional e a mobilização precoce sobre a modulação autonômica da FC e estresse oxidativo em pacientes submetidos a troca de válvula cardíaca. Verificar se existe relação entre o estresse oxidativo e a modulação autonômica da FC em

Endereço: Travessa Alferes Costa s/n
Bairro: Bairro Pedreira **CEP:** 66.087-660
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3276-1770 **Fax:** (91)3276-1770 **E-mail:** comiteticafegv@yahoo.com.br

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLINICAS GASPARIANNA



Continuação do Parecer: 914.702

pacientes submetidos a troca de válvula cardíaca, após aplicação de protocolo de mobilização precoce

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos para o sujeito da pesquisa serão o desconforto da coleta da amostra sanguínea, o aparecimento de dores decorrentes da mobilização do protocolo de reabilitação. Entretanto, ao aparecimento de pelo menos um dos riscos citados anteriormente, o procedimento e/ou atendimento será interrompido e medidas serão tomadas como a realização de alongamentos passivos ou repouso temporário, até que os sinais de desconforto desapareçam. Além disso, poderá haver riscos de contaminação pela coleta de sangue, no entanto, tal risco será minimizado ao se utilizar materiais estéreis e descartáveis. Os riscos cabíveis ao pesquisador serão a errônea manipulação da amostra sanguínea ou lâmina, bem como do aparelho que analisa o estresse oxidativo, podendo haver contato direto ou indireto com a pele e a possível transmissão de doenças infectocontagiosas. Quanto à manipulação do equipamento e materiais, o pesquisador será treinado para evitar qualquer tipo de manipulação errada, bem como utilização de medidas preventivas, como equipamentos de proteção individual. O pesquisador está exposto ao risco de infecção hospitalar, que será minimizada com a utilização de equipamentos de proteção individual, como luvas de procedimento, aventais, gorros e máscaras descartáveis.

Benefícios:

O sujeito da pesquisa poderá ter como benefício o aumento de amplitude de movimento e força muscular, diminuição da dor, melhora funcional, diminuição do estresse oxidativo, aumento da VFC, lhe proporcionando a melhora de forma quantitativa e histomorfológica, (ALONSO, 1998). A mobilização precoce é um recurso de comprovado benefício em diversas condições clínicas, em pacientes críticos, porém, não se sabe seu real efeito em pacientes no pós-operatório de troca de válvula cardíaca, bem como seus efeitos sobre o estresse oxidativo e a

Endereço: Travessa Alfereis Costa s/n
 Bairro: Bairro Pedreira CEP: 66.087-660
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)3276-1770 Fax: (91)3276-1770 E-mail: comiteticafhegv@yahoo.com.br

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLINICAS GASPAR VIANNA



Continuação do Parecer: 914.702

modulação autonômica da FC, e se estes dois parâmetros possuem correlação após aplicação de um protocolo de reabilitação cardíaca realizado de modo precoce. Tamanho da Amostra no Brasil: 30
Data do Primeiro 03/11/14 00:00
bem como, melhora de sua qualidade de vida e independência funcional. O pesquisador terá como benefício à evolução do conhecimento científico sobre o tema estudado, permitindo uma nova perspectiva sobre a realização do processo de pesquisa, tendo ainda a possibilidade de inclusão de um trabalho de cunho científico no currículo Lattes do pesquisador. Os benefícios para a comunidade científica poderão ser o aumento de dados literários a respeito da utilização da mobilização precoce, e sua eficácia com relação a modulação autonômica da FC e do estresse oxidativo. Assim como, a capacitação do fisioterapeuta para traçar planos de tratamento em benefício de indivíduos no pós operatório de troca de válvula cardíaca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa demonstra-se extremamente relevante e oportuna para o campo a que se destina, especialmente em um hospital de referência como a FHCGV

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados adequadamente

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Travessa Alfares Costa s/n
Bairro: Bairro Pedreira CEP: 66.087-660
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3276-1770 Fax: (91)3276-1770 E-mail: comiteticafhegv@yahoo.com.br

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLÍNICAS GASPAR VIANNA



Continuação do Parecer: 914.702

BELEM, 15 de Dezembro de 2014

Assinado por:
SAUL RASSY CARNEIRO
(Coordenador)