

ARTIGO DE PESQUISA

Movimento passivo das extremidades inferiores em pacientes sedados e ventilados na UTI - uma revisão sistemática dos efeitos precoces e replicabilidade das intervenções

Rahel Vollenweider¹, Anastasios I. Manettas¹, Nathalie Hanni¹, Eling D. de Bruin^{1,2,3,4*}, Ruud H. Knols^{2,5}

1 Gabinete de Profissões de Enfermagem e Saúde, Fisioterapia Terapia Ocupacional, Hospital Universitário de Zurique, Zurique, Suíça, **2** Departamento de Ciências da Saúde e Tecnologia, Instituto de Ciências do Movimento Humano e Esporte, ETH Zurique, Zurique, Suíça, **3** Divisão de Fisioterapia, Departamento de Neurobiologia, Ciências do Cuidado e Sociedade, Karolinska Institutet, Solna, Suécia, **4** OST—Eastern Swiss University of Applied Sciences, Departamento de Saúde, St. Gallen, Suíça, **5** Diretoria de Pesquisa e Educação, Centro de Pesquisa em Terapia Ocupacional de Fisioterapia, Hospital Universitário de Zurique, Zurique, Suíça



* eling.debruin@hest.ethz.ch

ACESSO LIVRE

Citação: Vollenweider R, Manettas AI, Hani N, de Bruin ED, Knols RH (2022) Movimento passivo das extremidades inferiores em pacientes sedados e ventilados na UTI – uma revisão sistemática de efeitos precoces e replicabilidade de intervenções. PLoS ONE 17(5): e0267255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255>

Editor: Ruud AW Veldhuizen, University of Western Ontario, CANADÁ

Recebido: 14 de maio de 2021

Aceito: 5 de abril de 2022

Publicado: 12 de maio de 2022

Histórico de revisão por pares: a PLOS reconhece os benefícios da transparência no processo de revisão por pares; portanto, possibilitamos a publicação de todo o conteúdo da revisão por pares e das respostas dos autores ao lado dos artigos finais publicados. A história editorial deste artigo está disponível aqui: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255>

Direitos autorais: © 2022 Vollenweider et al. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.

Declaração de Disponibilidade de Dados: Todos os dados relevantes estão dentro do manuscrito e seus arquivos de [Informações de Apoio](#).

Abstrato

A mobilização precoce, que inclui movimento ativo/passivo no leito juntamente com a mobilização fora do leito, é recomendada para prevenir o desenvolvimento de fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI-AW) para pacientes com doença crítica na unidade de terapia intensiva. Até o momento, o impacto do movimento passivo das extremidades inferiores em pacientes sedados e ventilados permanece incerto. O objetivo do estudo é revisar sistematicamente e resumir os ensaios clínicos randomizados atualmente disponíveis em inglês ou alemão sobre o impacto do movimento passivo das extremidades inferiores em pacientes sedados e ventilados < 18 anos na unidade de terapia intensiva na musculatura, inflamação e sistema imunológico e o desenvolvimento de fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva e avaliar a replicabilidade das intervenções e a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Uma busca sistemática da literatura foi realizada até 20 de fevereiro de 2022 nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL e PEDro. A descrição da intervenção (checklist TIDieR) e a qualidade metodológica (checklist Downs e Black) foram avaliadas. Cinco estudos foram incluídos nas sínteses qualitativas. Em média, os estudos foram avaliados com 6,8 de 12 pontos de acordo com a lista de verificação TIDieR.

Para a qualidade metodológica foi relatada uma média de 19,8 dos 27 pontos da lista de verificação Downs e Black. Os resultados dos estudos incluídos indicaram que a perda muscular pode ser reduzida pelo movimento manual passivo, ciclismo passivo e movimento passivo em uma unidade de movimento passivo contínuo. Além disso, foram relatados efeitos positivos na redução do estresse nitrosativo e na resposta imune. O impacto no desenvolvimento de UTI-AW permanece incerto. Em conclusão, o movimento passivo mostra uma leve tendência para mudanças benéficas em nível celular em pacientes sedados e ventilados na UTI nos primeiros dias de internação, o que pode indicar uma redução da perda muscular e pode prevenir o desenvolvimento de AW na UTI. Futuros ensaios clínicos randomizados devem usar amostras maiores, usar

Financiamento: Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.

Interesses concorrentes: Os autores declararam que não existem interesses concorrentes.

Abreviaturas: APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; GC, Grupo Controle; CPM, Movimento Passivo Contínuo; F/E, Flexão e Extensão; F, Feminino; FITT, Frequência, Intensidade, Tempo, Tipo de exercício; HbO₂, Oxiemoglobina e Oximioglobina; HHb, Desoxiemoglobina e Desoximioglobina; IG, Grupo de Intervenção; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; UTI-AW, Unidade de Terapia Intensiva Fraqueza Adquirida; IFN- γ , Interferon- γ ; IL-6, Interleucina-6; IL-10, Interleucina-10; LE, Extremidade Inferior; M, Masculino; M., Musculus; MeSH, Medical Subject Headings; MRC, Escala de Pesquisa Médica; NIRS, Espectroscopia de Infravermelho Próximo; n°, Número de pacientes; NÃO, Óxido Nítrico; PF/DE, Flexão Plantar/Extensão Dorsal; PT, Fisioterapeuta; QFT, Espessura do Quadríceps Femoral; RASS, Escala de Sedação por Agitação de Richmond; rep., repetições; rev/min, rotações por minuto; SAPS, Escore de Fisiologia Aguda Simplificada; SMD, Diferença Média Padronizada; THb, Hemoglobina Total; TNF- γ , Fator de Necrose Tumoral-alfa.

descrição da intervenção, usar um conjunto comparável de medidas de resultados, usar metodologia rigorosa e examinar o efeito do movimento passivo no desenvolvimento de ICU-AW.

Introdução

Devido à condição instável no início de sua doença, os pacientes críticos muitas vezes necessitam de ventilação mecânica e analgesedação. Em consequência, ocorre imobilidade, o que leva à degradação muscular de até 30% já dentro de dez dias de inatividade, o que se reflete principalmente em um tamanho reduzido das fibras musculares [1, 2]. Além disso, os pacientes muitas vezes sofrem de inflamação sistêmica por choque, trauma, sepse ou pela própria doença crítica e sabe-se que nesse contexto as citocinas pró-inflamatórias aumentam a degradação das proteínas musculares [3].

Tanto a imobilidade quanto a inflamação estão entre os fatores de risco mais mencionados que, em combinação com a doença grave existente, favorecem a "fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva" (UTI-AW) [4]. Essa complicação afeta até 67% dos pacientes que foram ventilados por mais de dez dias e 80% dos pacientes críticos [4-6]. A UTI-AW se manifesta clinicamente como paresia flácida simétrica das extremidades e não apenas prolonga a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), mas também está associada ao aumento da morbidade e mortalidade [7].

Além disso, a UTI-AW, embora reversível em princípio, muitas vezes leva à incapacidade que dura até após o hospital agudo [3, 5]. Especialmente a força das extremidades inferiores muitas vezes permanece permanentemente limitada, o que afeta negativamente a qualidade de vida após sobreviver a uma doença grave devido à capacidade reduzida de andar [8, 9].

Relata-se que o conceito de mobilização precoce (ativa e passiva, dentro e fora do leito) leva à diminuição da incidência de UTI-AW, menor duração do delírium, mais dias sem ventilador, melhora da força muscular, diminuição da atrofia muscular e do tempo de internação estadia, um melhor resultado funcional na alta hospitalar e aumento da taxa de alta para casa para pacientes com doença crítica [10-15].

Devido à instabilidade cardíaca, hemodinâmica ou pulmonar e a conseqüente necessidade de ventilação e analgesedação, geralmente ainda não é possível que os pacientes cooperem ativamente e se mobilizem em uma cadeira durante os primeiros dias na UTI. No entanto, a mobilização precoce de pacientes críticos na UTI é recomendada dentro de 48 a 72 horas após o início da ventilação mecânica, sempre que possível [1, 16].

Movimentos passivos e ciclismo no leito são recomendados em pacientes sedados com uma RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) ≤ -3 [17] e o mais cedo possível durante o tratamento [18]. Apesar do uso generalizado das recomendações para movimentos passivos e ciclismo no leito e sua segurança e viabilidade relatadas [19-22], essas intervenções carecem de uma base sólida de evidências sobre a eficácia dos métodos de tratamento de movimento passivo em pacientes acamados [23-25], apesar desta população de pacientes estar em maior risco de desenvolver UTI-AW [24].

Um resultado de estudo indica movimento passivo contínuo (CPM) para reduzir significativamente o músculo atrofia de fibras e perda de proteínas, quando comparada à terapia padrão [26]. Outro estudo relata ciclismo passivo para resultar em força muscular significativamente melhorada após a intervenção [27]. No entanto, se os movimentos passivos podem impedir a atrofia do tecido muscular permanece incerto em ambos os estudos [26, 27].

Dados de outros estudos sugerem a ciclagem passiva no leito para melhorar os processos anti-inflamatórios e a resposta imune em pacientes críticos e, assim, prevenir a degradação muscular e o desenvolvimento de UTI-AW [28].

No entanto, o que não está claro é se as medidas passivas de movimento precoce das extremidades inferiores usadas em pacientes de UTI sedados e ventilados reduzem a perda muscular, têm efeitos positivos na inflamação e no sistema imunológico e podem, portanto, impedir o desenvolvimento de UTI-AW.

Para a tradução de descobertas científicas de resultados positivos de estudos em terapia diária, é essencial que as descrições das intervenções sejam completas e replicáveis [29, 30]. Para descrições detalhadas das intervenções, a lista de verificação TIDieR foi proposta e utilizada em várias publicações [29, 31, 32].

Esta revisão sistemática tem como objetivo resumir os efeitos do movimento passivo das extremidades inferiores em pacientes sedados e ventilados na UTI na musculatura, inflamação, sistema imunológico e no desenvolvimento de UTI-AW. Além disso, o objetivo foi avaliar a replicabilidade das intervenções utilizadas e a metodologia dos estudos incluídos para cenários práticos.

Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão sistemática cujo procedimento metodológico foi baseado na diretriz PRISMA (ver Checklists [S1](#) e [S2](#)) [33]. A revisão sistemática não foi registrada.

Fontes de informação e pesquisa

Os termos população, intervenção e desenho do estudo foram utilizados para desenvolver a estratégia de busca ([Tabela 1](#)). A estratégia de busca continha termos MeSH (doença crítica, unidades de terapia intensiva, repouso no leito/imobilização, humanos/adulto, sedação profunda (consciente), respiração, artificial, terapia de movimento, passiva contínua, terapia por exercícios, extremidade inferior, especialidade/modalidades de fisioterapia, reabilitação, movimento, ciclismo) e palavras de texto livre (criticamente doente, sedat, ventilação mecânica, exercício passivo precoce / cycl / mobile / «amplitude de movimento» / terapia / tratar / treinar, perna / membro, exercício na cama, reclinado/na cama, terapia cinética). Além disso, a estratégia de busca foi restrita a ensaios controlados randomizados.

A busca eletrônica da literatura foi realizada por um bibliotecário profissional da Universidade de Zurique (SK), nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL e PEDro até 6 de maio de 2020. A estratégia de busca completa está indicada no [S2 Checklist](#). Para verificar se outros estudos RCT relevantes foram publicados após maio de 2020, foi realizada uma pesquisa adicional nas bases de dados até 20 de fevereiro de 2022.

Critérios de elegibilidade

Os estudos foram incluídos nesta revisão se fossem 1) ensaios clínicos randomizados 2) em inglês ou alemão, 3) incluíssem pacientes críticos em ventilação mecânica e invasiva e sedados > 18 anos, que necessitam de tratamento na UTI em um hospital agudo, 4) avaliaram o efeito da movimentação passiva dos membros inferiores realizada no leito, seja manualmente ou por meio de aparelho terapêutico, na musculatura, inflamação, sistema imunológico ou no desenvolvimento de UTI-AW e 5) incluiu um grupo de comparação que recebeu ou nenhuma terapia, terapia padrão ou uma dosagem diferente da intervenção.

Movimento passivo é usado como um termo genérico para todas as medidas passivas que neutralizam as consequências negativas da imobilidade em pacientes que necessitam de cuidados intensivos. A medida é realizada manualmente ou por meio de um aparelho terapêutico, é realizada dentro do leito e resulta em movimento sem a cooperação ativa do paciente. Desde que as medidas passivas ocorram na UTI, elas são contabilizadas como "precoces" a qualquer momento, ou seja, mesmo após 72h da admissão na UTI. Pacientes sedados foram definidos como profundamente sedados a não despertáveis (RASS -4 a -5, Ramsay Score > 4). A terapia padrão foi definida como fisioterapia respiratória ou medidas de enfermagem e posicionamento.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa.

	Descrição	Termos MeSH	Palavras de texto livre
	Pacientes criticamente enfermos ventilados e sedados na unidade de terapia intensiva	• Doença crítica • Unidades de terapia intensiva • Repouso/imobilização no leito • Humanos / adulto • Sedação profunda (consciente) • Respiração, Artificial • Terapia de	• Em estado crítico • Sedativoy • Ventilação mecânicay
	Movimento passivo das extremidades inferiores manualmente ou por um dispositivo de terapia	movimento, passiva contínua • Terapia de exercício • Extremidade inferior • Especialidade/modalidades de fisioterapia • Reabilitação • Movimento • sBicicleta	• Exercício passivo precocey / cicloy / mobiliy / movimento / «amplitude de movimento» / terapiay / tratary / treinarý • Perna / Membro • Exercício na cama • Deitado / na cama • Terapia cinética
	nenhuma terapia, terapia padrão ou outra dosagem da medida	-	-
	Musculatura Inflamação / Sistema imunológico Desenvolvimento de uma UTI-AW	• Força muscular / fisiologia • Inflamação • Citocinas • Interleucinas / Necrose Tumoral Fator alfa	• Resultado • Corte transversal do músculo/biópsia • Teste de eletrofisiologia • Análise de sangue • Efeitos adversos • viável • Escala do Conselho de Pesquisa Médica (MRC) • Pontuação da Soma da Escala do Conselho de Pesquisa Médica (MRC-SS) • Fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI -AW)
	ECR	Ensaio controlado randomizados	-

Apresentação dos termos de busca para a pesquisa bibliográfica seguindo o esquema PICOS [34].

Legenda: MeSh-Terms = Medical Subject Headings, RCT = ensaio clínico randomizado.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.t001>

Foram excluídos estudos com crianças, com animais ou escritos em outro idioma. Além disso, estudos com movimento precoce passivo em combinação com outras medidas de reabilitação precoce, como movimento precoce ativo, eletroterapia ou mobilização fora do leito, foram excluídos.

Seleção do estudo

Após a realização da busca na literatura, as duplicatas foram selecionadas por SK. A triagem dos estudos foi realizada em várias etapas por dois revisores independentes (NH, RV) usando os critérios de inclusão e exclusão definidos. Caso nenhum acordo pudesse ser alcançado entre esses dois revisores, RK atuou como árbitro independente.

Em uma primeira etapa, NH e RV realizaram uma triagem de título e resumo para remover referências irrelevantes. As referências foram, portanto, marcadas como “incluir claramente”, “talvez inclua” ou “excluir claramente”. A segunda etapa envolveu a triagem do texto completo com as referências restantes. Por fim, a terceira etapa envolveu uma busca manual por RV revisando as listas de referências dos estudos incluídos. Além disso, RV entrou em contato com os autores para solicitar informações faltantes que permitissem a inclusão dos estudos.

Processo de coleta de dados e itens de dados

Seguindo a lista de verificação Cochrane, o primeiro autor extraiu dados em 1) referência com ano de publicação, 2) desenho do estudo, 3) população, 4) cenário, 5) intervenção, 6) grupo controle, 7) resultado variáveis e 8) resultados [35]. Para descrever a população idade, sexo, duração da ventilação no início da intervenção, profundidade da sedação, gravidade da doença e motivo da admissão na UTI foram extraídos. A apresentação das medidas implementadas no grupo de intervenção e controle é baseada no relato dos componentes de intervenção Frequência, Intensidade, Tempo e Tipo (FITT) [36]. Os métodos de medição e o tempo das medições são apresentados para as variáveis alvo relevantes. Além disso, as diferenças entre os grupos, o nível de significância e o tamanho do efeito são descritos para os resultados.

Caso os dados correspondentes não tenham sido apresentados em um estudo incluído, RV entrou em contato com os autores em questão para poder incluir os dados nesta revisão.

Descrição da intervenção (checklist TIDieR)

A descrição da intervenção foi avaliada por dois investigadores independentes (RV e AM). Os itens da Lista de Verificação do TIDieR foram classificados como "suficientes" (+) ou como "não/não adequadamente" relatados (-).

Em caso de desacordo entre AM e RV, RK foi chamado como árbitro.

Risco de viés em estudos individuais

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada por dois revisores independentes (AM e RV) usando a lista de verificação de Downs e Black [37]. Foi acordado que 0 pontos (para "não" ou "incerto") ou 1 ponto (para "sim") seriam atribuídos para cada item. Para o item 4, um ponto só é concedido caso todos os critérios FITT tenham sido descritos [36]. Quando nenhuma informação foi descrita para o item 19 (avaliação do cumprimento da intervenção), este foi classificado como "sim" no cenário da UTI e foi atribuído 1 ponto. Os itens 9 e 26 foram pontuados como "sim" e 1 ponto quando a taxa de perda de seguimento foi relatada e foi < 15%. Por fim, para o item 27, foi atribuído 1 ponto quando foi realizado o cálculo do tamanho da amostra e 0 ponto quando este item foi omitido. Esses ajustes levam a uma pontuação total possível de 27 pontos.

Em caso de desacordo entre AM e RV, RK foi chamado como árbitro.

Medidas de efeito

Para mostrar o efeito das intervenções, a diferença média padronizada (SMD), o chamado tamanho do efeito, foi calculada para os ensaios controlados randomizados que relataram a média e o desvio padrão das variáveis de desfecho relevantes. O tamanho do efeito foi determinado pelo cálculo do d de Cohen, onde ad entre 0,2 e 0,5 indica um efeito pequeno, entre 0,5 e 0,8 um efeito médio e um ad maior que 0,8 indica um efeito forte [38].

Para mostrar a concordância dos revisores para a avaliação do risco de viés com a lista de verificação de Downs e Black, foi calculado o coeficiente Kappa de Cohen [39]. Um valor de kappa abaixo de 0,20 é considerado uma concordância fraca, entre 0,21 e 0,40 uma concordância leve, entre 0,41 e 0,60 uma concordância moderada, entre 0,61 e 0,80 uma concordância boa e acima de 0,81 uma concordância muito boa [40].

Síntese dos resultados

Uma meta-análise foi planejada para ser fornecida quando dados suficientes estivessem disponíveis.

Resultados

Seleção dos estudos

A busca na literatura (estratégia de busca [S2 Checklist](#)) resultou em 2.810 acertos. Após a retirada das duplicatas, o número de referências foi reduzido para 1817. Após a busca adicional, nenhum estudo foi identificado.

O Fluxograma na [Figura 1](#) mostra o processo de seleção de estudos com base na inclusão predefinida e critérios de exclusão. Após a triagem do título e resumo, 1740 estudos puderam ser excluídos. Os 77 estudos restantes foram lidos na íntegra. Essa triagem de texto completo levou à exclusão de mais 72 estudos devido a população, intervenção ou grupo controle inadequados, idioma diferente ou porque não eram ensaios clínicos. Nenhum estudo adicional pôde ser incluído pela busca manual das referências dos manuscritos selecionados. No entanto, entrar em contato com três autores resultou na inclusão de mais estudos. Por fim, cinco estudos foram integrados à síntese qualitativa.

Uma busca nas bases de dados entre maio de 2020 e fevereiro de 2021 não resultou em referências adicionais.

Características dos estudos

As características dos cinco estudos incluídos [\[24, 26, 41–43\]](#) são apresentadas na [Tabela 2](#). Todos os estudos foram realizados em unidades de terapia intensiva, três no Brasil, um no Reino Unido e um na França.

O total de 87 pacientes (19 mulheres e 49 homens, sexo incerto de 19 pacientes) tinham em média 56,4 anos de idade. O número de dias com ventilação antes do início do estudo foi declarado apenas em dois estudos e variou de uma mediana de 4 dias [\[24\]](#) a $6,44 \pm 0,333$ dias no grupo intervenção e $4,9 \pm 2,80$ dias no grupo controle [\[42\]](#). Todos os pacientes nos estudos incluídos estavam profundamente sedados (RASS -4 ou -5, Ramsay score 6), comatosos ou relaxados. A gravidade da doença foi declarada em três estudos com o escore APACHE II e apresentou em média 18,6 pontos e, com 24%, portanto, um baixo risco médio de morrer no hospital [\[26, 42, 43\]](#). Em outro estudo foi utilizado o escore SAPS II e um valor de $57,5 \pm 24$ sugere uma mortalidade hospitalar de 50-75% [\[24\]](#).

O motivo da admissão na UTI estava ausente em dois estudos [\[41, 43\]](#). Nos outros estudos, a insuficiência respiratória ou sepse é a mais mencionada [\[24, 26, 42\]](#).

Nos estudos incluídos, três diferentes intervenções passivas precoces foram descritas para pacientes ventilados e sedados na UTI. O exercício passivo foi realizado por um terapeuta como uma intervenção autônoma [\[24\]](#) ou combinado com a aplicação de um manguito para restringir o fluxo sanguíneo [\[41\]](#). O ciclismo passivo no leito foi descrito em três estudos [\[24, 42, 43\]](#), mas cada um realizado com uma dosagem diferente. Finalmente, em um estudo, o movimento passivo foi realizado por uma máquina CPM [\[26\]](#). Com exceção de um estudo, no qual a articulação do tornozelo foi movida isoladamente [\[26\]](#), os demais estudos envolveram o movimento de toda a extremidade inferior (movimento da articulação do quadril, joelho e tornozelo).

As categorias de resultados de musculatura, fatores inflamatórios, sistema imunológico e desenvolvimento de UTI-AW foram medidos com diferentes parâmetros para as mesmas variáveis-alvo nos estudos incluídos. Apenas a espessura do músculo foi medida em dois estudos [\[41, 44\]](#) e também com o mesmo método de medição. Nos demais estudos, as variáveis-alvo e a forma como foram mensuradas metodologicamente diferiram entre os relatos. As variáveis-alvo foram medidas antes e logo após a intervenção [\[24\]](#), 1 h após a intervenção [\[42\]](#), 7 dias após o início da intervenção [\[26, 43\]](#) ou assim que os pacientes não estivessem mais sedados e poderia responder a pedidos [\[41\]](#).

Efeitos de intervenções passivas com diferenças de grupo, valor p e tamanhos de efeito calculados são relatados na [Tabela 2](#).

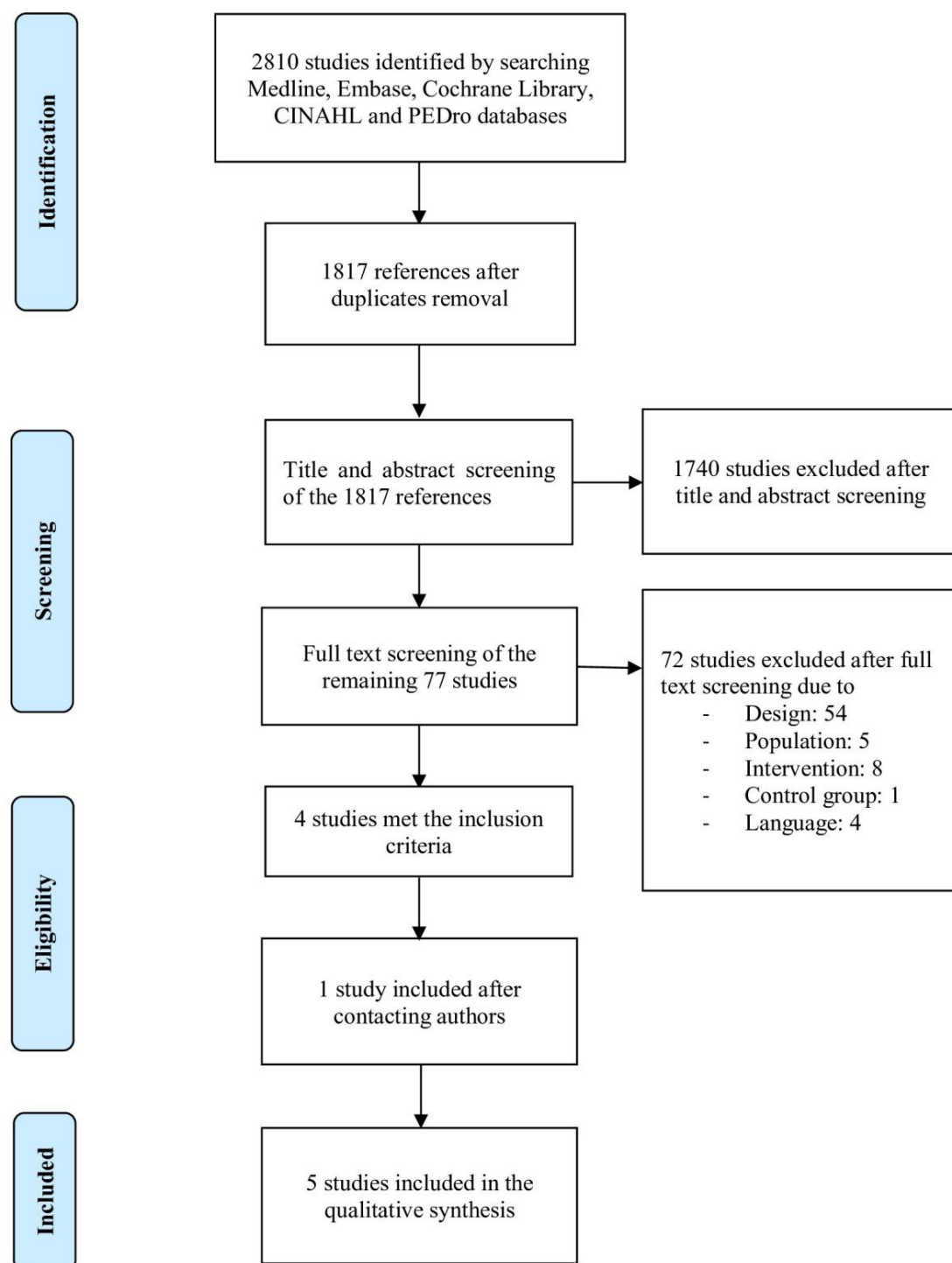


Fig 1. Fluxograma. Apresentação do processo de seleção de estudos [33].

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.g001>

Avaliação da descrição da intervenção

A avaliação da descrição da intervenção foi realizada de forma independente por dois revisores (AM e RV) usando a lista de verificação TIDieR [29]. Uma visão geral é apresentada na Tabela 3.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Design de referência		População	Contexto	Intervenção	Ao controle	Resultado	Resultados
Barbalho estudo randomizado (2019)	Dentro do pacientes (2019)	Nº = 20 m: 17, f: 3, 66 ± 4,3 anos. pacientes idosos em coma GI: não. = 20, GC: não. = 20 Motivo de entrada na UTI não claro	Duas UTIs em um hospital de referência em Belém (Brasil)	Aplicação de manguito na parte proximal de uma perna para restringir o fluxo sanguíneo com valor pressórico de 80% da pressão arterial sistólica do pat. na artéria tibial anterior. <			

(Contínuo)

Tabela 2. (Continuação)

Design de referência	População	Contexto	Intervenção	Ao controle	Resultado	Resultados
Griffiths (1995)	Dentro do ensaio clínico randomizado de pacientes	não. = 5 m: 3, f: 2, 44,80 ± 16,02 anos. pacientes idosos, relaxados, escore APACHE II na entrada na UTI: 17,2 ± 4,92, máximo: 20,4 ± 7,83 GI: 5, GC: 5 Motivo da entrada na UTI: Pat. 1: sepse abdominal com insuficiência respiratória. Pat. 2: Fraturas de costelas, sepse, pneumonia e insuficiência renal Pat. 3: tórax instável, contusão pulmonar e hepática, sepse após acidente de trânsito como pedestre Pat. 4: tórax instável, contusão pulmonar após acidente de trânsito como motorista de carro Pat. 5: tórax instável após queda com osteogênese imperfeita	UTI em Whiston Hospital em Prescott (Unido Reino) Movimento passivo na articulação do tornozelo de uma perna DE em tala Straumann (CPM splint) durante 7 dias, 3x ao dia por 3h. Posição da tala: articulação do joelho em repouso de 140 ± 5º de flexão, movimento do tornozelo em PF/DE com ADM de 25% da capacidade de alongamento passivo funcional do músculo tibial anterior além da terapia padrão com 2x/dia < 5min passivo alongamento de ambas as extremidades inferiores por um PT	Terapia padrão da outra perna com 2x/dia < 5min de alongamento passivo das extremidades inferiores por um PT	Percutâneo biópsia muscular do músculo tibial anterior em ambos os lados para análise do músculo tecido imediatamente antes e no final da intervenção após 7 dias: • secção transversal do músculo • fibra muscular tipos • bioquímica muscular: Níveis de RNA, DNA e proteínas • Perfil de polirribossomos (representação de ribossomos envolvidos na síntese de proteínas ativa)	A intervenção mostrou mudanças significativas apenas nos pacientes mais graves (escore APACHE II > 19). A intervenção em adição à terapia padrão reduziu significativamente a atrofia das fibras musculares em pacientes gravemente doentes (nº = 3, p = 0,025) em comparação com a terapia padrão sozinha. As fibras musculares do tipo I foram preservadas significativamente mais pronunciadas do que as fibras das fibras do tipo II (n = 3, p = 0,02). A perda muscular foi significativamente maior na perna controle (p = 0,012). O teor de proteína também diminuiu em ambas as pernas, mas foi significativamente maior na perna controle (p = 0,04). Os tamanhos de efeito não puderam ser calculados devido a dados ausentes
Medrinal (2018)	Randomizado controlado cruzamento tentativas	não. = 19 m: 13, f: 6, 65,3 ± 9,7 anos. idoso, Escore de Ramsay: 6, ventilado por uma mediana de 4 dias no início da intervenção, Escore SAPS-II: 57,5 ± 4 GI: 19, GC: 19 Motivo de entrada na UTI: Pneumonia, sepse, DPOC/asma, exacerbação, insuficiência cardíaca, uso de substâncias/estado mental agudo, sepse intra-abdominal com cirurgia	16 camas UTI na Departamento de UTI do Le Havre Hospital Grupo (França) Procedimento único, os pacientes receberam todas as intervenções com 30min de descanso entre I ¹ : 10 minutos flexão e extensão passiva da articulação do joelho e abdução e adução da articulação do quadril I ² : 10 minutos cama passiva ciclismo a uma velocidade de 20 rev/ min	Os pacientes atuam como seu próprio grupo de controle após um intervalo de 30 minutos	Microcirculação muscular por NIRS medida no músculo quadríceps femoral vasto lateral antes e após as intervenções de 10 minutos. A mudança relativa na hemoglobina total (THb), oxiemoglobina e oximoglobina (HbO2) e desoxiemoglobina e desoximoglobina (HHb) foi medida.	O exercício passivo reduziu significativamente a THb em 23% (p = 0,046) e a HHb em 27% (p < 0,05). A intervenção não teve efeito sobre a HbO2. Comparado ao grupo controle, a intervenção teve um pequeno efeito na redução de THb (d = 0,221) e HbO2 (d = 0,319) do músculo quadríceps vasto lateral. Nenhum efeito é evidente para HHb (d = 0,117). Ciclagem de leito passivo aumentou THb (+12,5%) e HbO2 (+11%), mas não significativamente. Na comparação dos grupos, a intervenção não mostrou efeito na microcirculação do músculo quadríceps vasto lateral em relação aos valores após 30 minutos de pausa (THb: d = 0, HbO2: d = 0,172, HHb: d = 0,04).

(Contínuo)

Tabela 2. (Continuação)

Design de referência	População	Contexto	Intervenção	Ao controle	Resultado	Resultados
Ximenes Carvalho (2019)	Controlada randomizado estudo piloto Nº = 24 m: 16, f: 8, RASS -4 IG: n = 12, 47,83 ± 19,61 anos. antigo, pontuação APACHE II: 14,42 ± 6,25 CG: não. = 12, 54,17 ± 16,71 anos. antigo, pontuação APACHE II: 16,00 ± 5,84	UTI do Universidade Hospital de Santa Maria (Brasil)	cama passiva ciclismo do mais baixo extremidades com 30y parte superior do corpo elevação na cama durante o primeiro semana (7 dias) em na UTI, 1x/dia durante 20min em uma velocidade de 20 revoluções/min além de padrão terapia	Terapia padrão com respiração terapia e motor terapia durante 7 dias 2x/dia 30min (inclui o Segue medidas: Vibrocompressão, hiperinflação por ventilador e se necessário traqueal sucção, passiva e ativo-assistido terapia de movimento de alto e baixo extremidades na cama)	Quadríceps espessura femoral (QFT) medido por ultra-som em 48h com mecânico ventilação e após 7 dias (no fim do protocolo)	A espessura do músculo permaneceu inalterada em ambos os grupos após implementando o protocolo (Controle: QFT esquerdo p = 0,558; direito QFT p = 0,682, Intervenção: esquerda QFT p = 0,299; direito QFT p = 0,381) Comparando os grupos, houve uma pequeno efeito da intervenção comparado com o grupo controle em a preservação do músculo espessura do quadríceps femoral (UE direito: d = 0,318, p = 0,738, UE esquerda: d = 0,381, p = 0,248), mas isso não foi significativo.

Apresentação das características dos estudos incluídos com base na Lista de Verificação Cochrane [35].

Os estudos estão listados em ordem alfabética na tabela e são apresentados apenas os dados dos estudos que são relevantes para responder à questão de pesquisa.

Legenda: Escore APACHE II = Escore Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (sistema de classificação para calcular o risco de morrer no hospital, quanto maior o valor calculado, maior o risco de morrer no hospital (valor mínimo = 0; valor máximo = 71) [45]), GC = grupo controle, CPM = movimento passivo contínuo, F/

E = flexão e extensão, f = feminino, HbO2 = oxiemoglobina e oximioglobina, HHb = desoxiemoglobina e desoximioglobina, GI = grupo de intervenção,

UTI = unidade de terapia intensiva, UTI-AW = fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva, IFN-γ = interferon γ, IL-6 = interleucina-6, IL-10 = interleucina-10, LE = extremidade inferior, m = masculino, M. = musculus, MRC = Medical Research Scale (teste de função muscular), NIRS = espectroscopia de infravermelho próximo, não. = número de pacientes, NO = óxido nítrico

(NO (C-) = NO produção de monócitos não estimulados, NO (C+) = NO produção de monócitos estimulados), PF/DE = flexão plantar/extensão dorsal, PT = físico

terapeuta, QFT = Espessura do quadríceps femoral, RASS = Richmond Agitation Sedation Scale, rep. = repetições, rev/min = rotações por minuto, SAPS = Simplificado

Acute Physiology Score (avalia o risco de mortalidade de pacientes de terapia intensiva na admissão na UTI, quanto maior o escore calculado, maior é a mortalidade intra-hospitalar estimado em [46]), THb = hemoglobina total, TNF-γ = fator de necrose tumoral alfa.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.t002>

Em média, os estudos foram classificados com 6,8 pontos, com um intervalo de 6 a 8 pontos sendo concedido para os estudos individuais. O nome da intervenção, os princípios subjacentes, os materiais utilizados, o procedimento e a dosagem da intervenção (itens 1-4 e 8) foram mais bem relatados e pode ser classificado como suficientemente relatado (+) em todos os estudos. Itens 6 (modalidade de entrega) e 10-12 (modificações e adesão ao tratamento) não foram relatados ou não foram relatados adequadamente em qualquer estudo e foram classificados como (-).

Tabela 3. Avaliação da descrição da intervenção.

Referência	Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total «+» por estudo
Barbalho (2019)		+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	7
França (2020)		+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	7
Griffiths (1995)		+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	6
Medrinal (2018)		+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	8
Ximenes Carvalho (2019)		+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	6
Total «+» por item		5	5	5	5	1	0	4	5	4	0	0	0	

Ilustração da avaliação do relatório de intervenção usando a lista de verificação TIDieR [29].

Legenda: + = suficientemente relatado,— = não ou não suficientemente relatado.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.t003>

Risco de viés

Os estudos incluídos obtiveram pontuação média de 19,8, com mediana de 22 pontos no Downs e lista de verificação preta [37]. Uma visão geral é apresentada na Tabela 4. Três estudos pontuaram o mais alto com 22 pontos [24, 41, 43] e um obteve o mais baixo com 13 pontos [26].

O total por item relatado variou de 0 a 5 pontos com mediana de 4 pontos. Em todos os estudos, os escores completos foram obtidos em doze itens (2, 3, 5-7, 10, 14, 16, 17, 19, 22, 23). Em contraste, item 12 ("Os sujeitos que estavam preparados para participar eram representativos de toda a população da qual eles foram recrutados?" [37] e o item 25 ("Houve ajuste adequado para confusão nas análises das quais os principais achados foram extraídos?" [37]) foi classificado com 0 pontos em todos os estudos.

Tabela 4. Risco de viés em estudos individuais.

Item \ Referência	Barbalho (2019)	França (2020)	Griffiths (1995)	Medrinal (2018)	Ximenes Carvalho (2019)	Total por item
1	1	1	0	1	1	4
2	1	1	1	1	1	5
3	1	1	1	1	1	5
4	1	1	0	1	1	4
5	1	1	1	1	1	5
6	1	1	1	1	1	5
7	1	1	1	1	1	5
8	0	0	0	1	1	2
9	1	0	0	1	0	2
10	1	1	1	1	1	5
11	1	1	0	0	1	3
12	0	0	0	0	0	0
13	1	1	0	1	1	4
14	1	1	1	1	1	5
15	0	0	0	0	1	1
16	1	1	1	1	1	5
17	1	1	1	1	1	5
18	1	1	0	0	1	3
19	1	1	1	1	1	5
20	1	1	1	1	1	5
21	1	1	0	1	1	4
22	1	1	1	1	1	5
23	1	1	1	1	1	5
24	1	0	0	1	1	3
25	0	0	0	0	0	0
26	1	0	0	1	0	2
27	0	1	0	1	0	2
Total por estudo	22	20	13	22	22	

Apresentação da avaliação do risco de viés dos estudos individuais usando a lista de verificação de Downs e Black [37].

Os estudos foram classificados em ordem alfabética. A lista de verificação Down and Black foi adaptada da seguinte forma: 0 pontos (para "não" ou "incerto") ou 1 ponto (para "sim") são atribuídos a cada item. Para o item 4, só é atribuído um ponto se todos os critérios do FITT (F = Frequência, I = Intensidade, T = Tempo, T = Tipo de exercício) forem descritos [36]. Se nenhuma informação for descrito para o item 19 (avaliação da adesão à intervenção), este será pontuado como "sim" no cenário da UTI e será atribuído 1 ponto. Os itens 9 e 26 são pontuados como "sim" e 1 ponto se a taxa de perda de seguimento foi relatada e $\leq 15\%$. Por fim, o item 27 recebe 1 ponto se for realizado um cálculo do tamanho da amostra e 0 pontos se estiver faltando. Esses ajustes resultam em uma pontuação total de 27 pontos.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.t004>

Acordo dos revisores

A concordância dos dois investigadores (RV e AM) na avaliação da qualidade metodológica dos estudos com o checklist de Downs e Black foi calculado usando o coeficiente Kappa (Tabela 5). Verificou-se que apenas uma ligeira concordância foi obtida após a análise independente dos estudos. No entanto, na discussão conjunta, pôde-se finalmente chegar a um acordo sobre todos os itens sem consultar RK.

Efeitos do movimento passivo precoce

Na Tabela 2 os efeitos descritos da movimentação passiva precoce de pacientes sedados e ventilados na UTI são apresentados. Tanto os dados extraídos quanto as diferenças médias padronizadas calculados são apresentados. As diferenças médias padronizadas foram calculadas para os ensaios controlados randomizados que relatam a média e o desvio padrão do resultado relevante variáveis.

Efeitos na musculatura. A degradação muscular não poderia ser prevenida por movimento. No entanto, a ciclagem de leito passivo mostrou um leve efeito na preservação do músculo espessura e uma ligeira tendência positiva no aumento da microcirculação. Além disso, o aplicação de um manguito com exercício passivo adicional e o exercício passivo de alta dose em um A tala CPM leva a uma perda muscular significativamente menor.

Em princípio, parece haver uma ligeira superioridade do movimento passivo precoce em comparação com nenhum intervenção ou terapia padrão em termos de musculatura, com uma maior dosagem de intervenções por um período mais longo mostrando resultados mais claros.

Efeitos na inflamação e no sistema imunológico. Executando o movimento inicial passivo uma vez pode reduzir o estresse nitrosativo e também é mais eficaz do que nenhuma intervenção. O efeito do intervenção em citocinas não é clara. Por um lado, a intervenção foi capaz de reduzir a citocinas pró-inflamatórias (TNF- γ , IL-6), a IL-6 ainda mais eficaz do que nenhuma intervenção. Além disso, a intervenção levou a um aumento mais eficaz da ação anti-inflamatória IL-10 eficaz. Por outro lado, também é mostrado um aumento do IFN- γ pró-inflamatório. Se esses resultados são confirmados quando a intervenção é realizada várias vezes ou em doses mais altas requer mais pesquisas.

Efeitos sobre o desenvolvimento de ICU-AW. O efeito do movimento passivo precoce no desenvolvimento da UTI-AW não pôde ser demonstrado neste trabalho devido à falta de estudos relatando neste resultado.

Tabela 5. Concordância dos revisores.

	UMA	B	Total
UMA	79	26	105
B	8	22	30
Total	88	45	135
p0	0,748		
	0,580		
coeficiente kappa	0,39		
ligeiro acordo			

Ilustração do cálculo da concordância dos investigadores para avaliar a qualidade metodológica dos estudos com a lista de verificação de Downs e Black [37] usando o coeficiente kappa [39].—

Legenda: A = Sim, B = Não, p0 = valor de concordância medido dos dois estimadores, pe = concordância esperada aleatória.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267255.t005>

Análise adicional Não

foram realizadas sínteses quantitativas devido à heterogeneidade das medidas de desfecho e qualidade metodológica insuficiente dos estudos incluídos.

Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo resumir as medidas efetivas de movimento passivo das extremidades inferiores usadas em pacientes de UTI sedados e ventilados para reduzir a perda muscular e prevenir o desenvolvimento de UTI-AW e avaliar a replicabilidade dessas intervenções e a metodologia dos estudos incluídos. Os resultados desta revisão sistemática mostram uma leve tendência de benefícios relacionados à movimentação passiva em pacientes sedados e ventilados em UTI observados na estrutura muscular, na microcirculação e nos fatores inflamatórios e no sistema imunológico. Por outro lado, a eficácia do movimento passivo precoce e intensivo em pacientes imobilizados na UTI ainda não pôde ser determinada, pois as evidências resumidas foram recuperadas de estudos com amostras pequenas. Além disso, esses estudos são parcialmente replicáveis e seus tamanhos de efeito são difíceis de derivar desses estudos.

Então, novamente, três dos estudos incluídos mostraram pequenos benefícios positivos do movimento passivo nas fibras musculares, perda de proteína e espessura e circunferência muscular, quando comparado com a terapia padrão ou sem intervenção, sem ser capaz de prevenir completamente a perda muscular [26, 41, 43].

Griffiths et al. mediu a preservação significativa das fibras musculares e a prevenção de proteínas perda após o movimento passivo na articulação do tornozelo por uma máquina CPM nos pacientes mais graves [26]. Pode ser considerado benéfico que um efeito da intervenção tenha sido evidente, embora apenas um pequeno grupo muscular tenha sido movido passivamente e não toda a extremidade inferior como foi realizado em outros estudos [24, 41-43]. No entanto, deve-se notar que a capacidade de generalização deste estudo pode ser questionada devido ao pequeno número de pacientes ($n = 5$) e por deficiências na qualidade metodológica. Além disso, a dosagem da intervenção neste estudo continha um total de 9h por dia, o que dificilmente é viável no cotidiano atual da UTI. Intervenções comparáveis com pacientes relaxados não foram realizadas desde a última publicação, pois os relaxantes por mais tempo dificilmente são necessários hoje em dia com a tecnologia de ventilação mais recente e a existência de medicamentos de ação curta [26]. Os resultados de preservação significativa das fibras musculares estão de acordo com os achados do estudo de Llano-Diez et al. que demonstrou o efeito de uma alta dosagem de movimento passivo com uma máquina CPM [27]. Neste relato foram observados pacientes ventilados profundamente sedados com lesão cerebral dos quais uma extremidade foi movida passivamente por uma máquina de CPM durante 9 ± 1 dias por 10 horas por dia ($4 \times 2,5$ h). O estudo relatou que a força específica de fibras musculares únicas na perna de intervenção foi 35% maior em comparação com a perna sem movimento passivo. No entanto, como este estudo não teve randomização, os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Os benefícios observados na estrutura muscular por meio de alterações na microcirculação são descritos pelo estudo de Barbalho et al., onde a circunferência muscular e a espessura muscular puderam ser mantidas por meio de exercício manual passivo com manguito de pressão arterial [41]. Este é o primeiro estudo a investigar a aplicação de um manguito para restringir o fluxo sanguíneo em pacientes que necessitam de cuidados intensivos. No entanto, esta intervenção já é utilizada com sucesso na reabilitação musculoesquelética. Uma revisão sistemática com restrição de fluxo sanguíneo além de treinamento de baixo impacto mostrou um efeito moderado no ganho de força muscular em comparação ao treinamento isolado em pacientes com osteoartrite de joelho, lesões ligamentares ou miosite e em pacientes mais idosos propensos à sarcopenia [47]. Os efeitos positivos na microcirculação podem, portanto, proteger indiretamente os músculos, porque a redução temporária do fluxo sanguíneo leva a uma contra-reação do corpo e, em combinação com o exercício, mesmo que seja de baixa dose, pode apoiar a manutenção ou o acúmulo do

massa muscular [41]. Por outro lado, alguns resultados sugeriram que o movimento passivo aplicado manualmente ou por um ciclo de leito levou a uma maior microcirculação e, portanto, deve melhorar a circulação sanguínea nos músculos e pode reduzir a perda muscular [24, 41]. Quer seja mais alta microcirculação pode realmente afetar positivamente os músculos precisa de mais investigação.

Outro benefício do movimento passivo pode ser visto em um dos estudos incluídos sobre inflamação e sistema imunológico. Uma única sessão de 20 minutos de exercício passivo no ciclo da cama mostrou um impacto benéfico na redução da inflamação, como demonstrado pela redução significativa de estresse nitrosativo, medido pela produção de NO em estimulados (C+) e não estimulados (C-) monócitos no sangue. Além disso, parecia haver uma influência positiva sobre o sistema imunológico, reduzindo significativamente o TNF- γ inflamatório eficaz e aumentando a citocina anti-inflamatória IL-10 [42]. A tendência positiva do movimento passivo no estresse nitrosativo e inflamação também foi demonstrada em outros estudos. Um estudo com ratos descreveu que carga mecânica passiva unilateral resultou em uma redução do estresse oxidativo e atenuou a perda de massa muscular e capacidade de geração de força e, portanto, pode mostrar benefícios efeitos no tamanho e função muscular [48]. Amidei e Sole investigaram o efeito da passiva movimento através de uma máquina CPM em citocinas em um estudo quase experimental [28]. 30 pacientes com ventilação mecânica foram movidos passivamente por 20 min a uma taxa de 20 flexão/movimentos de extensão na articulação do joelho por minuto em 72 horas. Os pacientes não eram todos profundamente sedado (GCS 3-13 na linha de base), o que significa que movimentos ativos podem distorcer o resultados. A intervenção mostrou uma redução significativa de IL-6, o que indica um efeito anti-inflamatório da intervenção. IL-10 não mostrou alteração significativa entre a linha de base medida e 60 minutos após a intervenção. No entanto, vale ressaltar que a proporção entre IL-6 e IL-10 também foi calculado no estudo. Essa proporção pode ser clinicamente relevante, como IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e IL-10 é uma citocina anti-inflamatória. O estudo mostrou que essa relação melhorou com a intervenção, o que certamente exigiu uma mudança concentração de IL-10, mas a concentração de IL-10 só pode ser significativamente reduzida com um atraso de tempo.

Esta é uma das primeiras revisões sistemáticas mostrando benefícios de uma única intervenção passiva a nível celular e estrutural, embora prevenindo a perda muscular e o desenvolvimento de ICU-AW, ao neutralizar os efeitos negativos da imobilidade e inflamação, já investigado em outras revisões sistemáticas.

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) é outra intervenção passiva única realizada na população de pacientes críticos na UTI. Esta intervenção é discutida de forma controversa na literatura [49-51]. Por um lado, duas revisões sistemáticas concluíram entre outras coisas a aplicação de EENM em pacientes de UTI para prevenir UTI-AW, manter massa muscular e aumentar sua força muscular [50, 51]. Por outro lado, a sistemática revisão com meta-análise de Zayed et al. testemunhou que a EENM em combinação com os cuidados habituais não foi associado a diferenças significativas na força muscular global [49].

Além disso, existem muitas revisões sistemáticas na área de mobilização precoce que se concentram em várias intervenções e realizam movimento passivo, entre outras coisas [10, 11, 13, 52-54]. Conforme declarado em uma revisão de escopo de intervenções de reabilitação física, as intervenções mais comuns foram mobilidade progressiva e intervenções multicomponentes (ambas as intervenções incluíram intervenções passivas e ativas dentro e fora da cama) [55]. Aqui também, os resultados são relatados de forma controversa em relação ao efeito da combinação desses intervenções.

Em algumas revisões sistemáticas, a mobilidade progressiva e as intervenções multicomponentes aparecem diminuir a incidência de UTI-AW [13] e a permanência no hospital e na UTI [11, 54], melhorar a capacidade funcional [10, 11, 13, 54] e força muscular [10, 11], aumentam o número de dias sem ventilação [11, 13] e a taxa de alta para casa para pacientes com doença crítica no

Configuração da UTI [13]. Por outro lado, em duas revisões sistemáticas, as evidências sobre o benefício da mobilização precoce permaneceram inconclusivas [52, 53]. Uma explicação para essa discrepância pode ser a diferença de tempo e dosagem entre o grupo intervenção e o grupo controle, enquanto uma diferença maior provavelmente resultará em um benefício [53].

Atualmente também existem algumas intervenções que avaliam as tecnologias mais recentes discutidas, que pode ter um impacto positivo na perda muscular e no desenvolvimento de UTI-AW.

Fossat et al. tentaram uma combinação de intervenções e adicionaram ciclismo de perna na cama precoce e estimulação elétrica dos músculos do quadríceps a um programa de reabilitação precoce padronizado. No entanto, não houve melhora na força muscular global na alta da UTI [56]. Wollersheim et al. investigaram o efeito da ativação muscular com EENM ou vibração de corpo inteiro, além da fisioterapia baseada em protocolo, na força e função muscular. Os resultados mostraram que em pacientes com síndrome de sepse, que estão em alto risco para UTI-AW, a intervenção não teve um benefício a curto ou longo prazo na força e função muscular, mas preveniu a atrofia muscular [57]. Outra possibilidade poderia ser a combinação de exercício e nutrição ideal [58, 59]. Sundstrom et al. revisaram o efeito do exercício ativo e da nutrição para estimular o ganho de proteína muscular e concluíram que essa combinação pode resultar em redução da fraqueza e melhora da função física. Mas existem apenas alguns ECRs pequenos mostrando resultados promissores de mais proteína se alimentando na espessura do músculo [58].

Um problema típico de pesquisa com pacientes críticos de UTI são os muitos fatores de confusão que podem distorcer o efeito das intervenções.

Primeiro, a influência dos medicamentos é um importante fator de confusão. Por exemplo, o a administração de corticosteróides e relaxantes musculares aumenta o risco de desenvolver UTI-AW [60, 61]. Os corticosteróides também têm um efeito anti-inflamatório e apoiam o sistema imunológico. No caso de aumento dos sinais de infecção, os pacientes na UTI recebem terapia medicamentosa anti-inflamatória direcionada, em que a administração de catecolaminas vasoconstritoras pode levar à redução da microcirculação no caso de instabilidade hemodinâmica [62].

Assim, dentro dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os medicamentos poderiam ter um grande impacto nos parâmetros de resultado.

Em segundo lugar, a nutrição do paciente deve ser mencionada como outro fator de confusão. Como a nutrição pode ter um impacto importante na limitação da perda muscular associada à doença crítica, somente com um estado nutricional ideal nas condições prevalentes é que sua influência, por exemplo na perda muscular, pode ser mantida o menor possível para demonstrar o efeito de uma intervenção [58]. Os resultados de um estudo em andamento por Zhou et al. poderia fornecer informações sobre a interação de exercício e nutrição [63].

Em terceiro lugar, os pacientes críticos em terapia intensiva geralmente sofrem de inúmeras comorbidades ou podem ter instalações que inibem os movimentos, que podem influenciar na perda muscular, por exemplo, diagnóstico neurológico, sarcopenia, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea etc. [7, 61, 64]. Esses fatores podem distorcer o efeito do movimento precoce passivo. Critérios de inclusão e exclusão claros e comparáveis e uma descrição precisa dos pacientes incluídos são úteis para comparar as populações de pacientes de diferentes estudos.

Além dos fatores de confusão, o presente trabalho revelou que falta uma definição clara de mobilização precoce e um conjunto central de variáveis de resultado para mobilização precoce na UTI [65]. Um conjunto definido de variáveis de desfecho permitiria a comparabilidade dos estudos. O conjunto básico deve incluir variáveis-alvo no nível celular e estrutural, bem como no nível funcional. Além disso, deve ser possível captar tanto os efeitos agudos das intervenções como os efeitos a longo prazo. Em nível estrutural parece razoável medir a espessura muscular com ultra-som, pois esta medida de resultado se mostra confiável e válida na população de pacientes críticos na UTI [66, 67]. Por outro lado, a realização de uma biópsia muscular fornece informações importantes sobre as fibras musculares, mas traz maior risco de

complicações devido à sua invasividade e só pode ser realizada por especialistas. Além disso, no nível funcional, o escore de soma de MRC e MRC pode fornecer informações sobre o músculo

força e o diagnóstico clínico de uma UTI-AW. Embora uma análise de sangue possa fornecer informações interessantes sobre o nível celular, medindo o estresse oxidativo e nitrosativo e as citocinas, essas medidas de resultado devem ser realizadas em um laboratório especializado e, portanto, são mais complicadas de envolver na vida profissional cotidiana. Se for possível, especialmente a proporção de IL-6 e IL-10 parece ser clinicamente relevante [28].

Além disso, estudos com populações maiores, períodos de intervenção mais longos ou doses mais altas, como bem como o início da mobilização precoce dentro de 48-72 h na unidade de terapia intensiva estão faltando.

Além disso, seria informativo investigar se o movimento inicial passivo adicional
A lização também previne a ruptura muscular em pacientes ventilados com sedação leve e tem um efeito positivo na inflamação, no sistema imunológico e no desenvolvimento de UTI-AW. Isso porque, mesmo nessa população, muitas vezes poucas intervenções ativas são possíveis devido à redução da capacidade de exercício.

É importante investigar a eficácia de intervenções individuais em estudos de alta qualidade com grandes populações e descrever a intervenção completamente para poder implementar resultados positivos do estudo na prática clínica diária. Desta forma, as intervenções efetivas podem ser aplicadas de forma direcionada nas unidades de terapia intensiva para aqueles pacientes que podem realmente se beneficiar delas. Especialmente em relação ao Covid-19, medidas eficazes de mobilização precoce passiva podem ser de grande importância, pois os pacientes afetados geralmente precisam ser sedados por um longo tempo e muitas vezes também precisam estar relaxados e mostrar uma alta incidência de UTI-AW após a reativação. -despertar [68]. Os resultados de nossa revisão mostram, no entanto, que muitos relatos carecem de uma descrição clara das intervenções, o que dificulta sua plena replicação em um cenário clínico.

Limitações

Nossa revisão sistemática apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas. Primeiramente, os estudos incluídos avaliaram os efeitos das intervenções com diferentes medidas metodológicas, o que impediu a realização de uma metanálise.

Em segundo lugar, deve-se mencionar que os tamanhos de efeito calculados podem ser afetados por vieses de estudos individuais. Em terceiro lugar, um viés de linguagem deve ser assumido na condução da presente revisão sistemática devido à exclusão de estudos em um idioma diferente do alemão e do inglês.

E, finalmente, o viés de publicação não pode ser descartado.

Conclusões

Em conclusão, o movimento passivo mostra uma leve tendência para mudanças benéficas em nível celular em pacientes sedados e ventilados na UTI nos primeiros dias de internação, o que pode indicar uma redução da perda muscular e pode prevenir o desenvolvimento de UTI-AW.

Estudos futuros devem possivelmente registrar os efeitos agudos e de longo prazo das intervenções. Além disso, são necessários estudos com populações maiores, períodos de intervenção mais longos ou idades de dosagens mais elevadas, qualidade metodológica rigorosa, bem como o início da mobilização precoce em 48-72 h na unidade de terapia intensiva. Esses estudos devem, preferencialmente, aderir às diretrizes para notificação, por exemplo, a lista de verificação Tidier, pois isso permitiria a replicação completa de intervenções bem-sucedidas em ambientes clínicos.

Informações de apoio Lista de

verificação S1. Lista de verificação PRISMA 2020. Itens da lista de verificação PRISMA no manuscrito. (PDF)

Lista de verificação S2. PRISMA 2020 para lista de verificação de resumos. PRISMA para itens da lista de verificação de resumos em o manuscrito.

(PDF)

Arquivo S1. Estratégias de busca em banco de dados. Resumo da estratégia de pesquisa completa.

(PDF)

Agradecimentos

Dr. sc. nat. Sabine Klein (SK) da Biblioteca Científica da Universidade de Zurique é reconhecida por sua ajuda no desenvolvimento e condução da estratégia de busca desta revisão.

Contribuições do autor

Conceituação: Rahel Vollenweider, Anastasios I. Manettas, Eling D. de Bruin, Ruud H. Knols.

Curadoria de dados: Rahel Vollenweider.

Análise formal: Rahel Vollenweider, Anastasios I. Manettas, Nathalie Hani, Ruud H. Knols.

Investigação: Rahel Vollenweider, Ruud H. Knols.

Metodologia: Rahel Vollenweider, Eling D. de Bruin, Ruud H. Knols.

Administração do projeto: Rahel Vollenweider, Ruud H. Knols.

Supervisão: Eling D. de Bruin, Ruud H. Knols.

Validação: Rahel Vollenweider, Ruud H. Knols.

Redação – rascunho original: Rahel Vollenweider.

Redação – revisão e edição: Anastasios I. Manettas, Nathalie Hani, Eling D. de Bruin, Ruud H. Knols.

Referências

1. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Perda aguda do músculo esquelético na doença crítica. JAMA. 2013; 310(15):1591-600. Epub 2013/10/11. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481> PMID: 24108501.
2. Navegador RG. Consequências do repouso no leito. Crit Care Med. 2009; 37(10 Supl):S422-8. Epub 2010/02/06. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6e30a> PMID: 20046130.
3. Judemann K, Lunz D, Zausig YA, Graf BM, Zink W. [fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva no doente crítico: polineuropatia da doença crítica e miopatia da doença crítica]. Anestesista. 2011; 60(10):887–901. Epub 2011/10/19. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1951-7> PMID: 22006117.
4. Kramer CL. Unidade de Terapia Intensiva – Fraqueza Adquirida. Neurol Clin. 2017; 35(4):723–36. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.008> PMID: 28962810
5. Hermans G, Van den Berghe G. Revisão clínica: fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva. Cuidados Críticos. 2015; 19:274. Epub 2015/08/06. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7> PMID: 26242743; PubMed Central PMCID: PMC4526175.
6. Appleton RTD, Kinsella J, Quasim T. A incidência de síndrome de fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva dromos: Uma revisão sistemática. Revista da Sociedade de Terapia Intensiva. 2014; 16(2):126–36. <https://doi.org/10.1177/1751143714563016> PMID: 28979394
7. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva (ICUAW) e perda muscular em pacientes críticos com sepse grave e choque séptico. J Cachexia Sarcopenia Mus cle. 2010; 1(2):147-57. Epub 2011/04/09. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0010-6> PMID: 21475702; PubMed Central PMCID: PMC3060654.

8. Senger D, Erbguth F. Critical-illness-Myopathie und -Polyneurpathie. *Medizinische Klinik—Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017; 112(7):589–96. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0> PMID: 28875277
9. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. O Doente e o Fraco: Neuropatias/Miopatias no Paciente Crítico. *Physiol Rev*. 2015; 95(3):1025–109. Epub 2015/07/03. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2014> PMID: 26133937; PubMed Central PMCID: PMC4491544.
10. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. O exercício precoce em pacientes críticos melhora a recuperação funcional a curto prazo*. *Crit Care Med*. 2009; 37(9):2499–505. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937> PMID: 19623052
11. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Fisioterapia para pacientes críticos na UTI: revisão sistemática e metanálise. *Crit Care Med*. 2013; 41(6):1543–54. Epub 2013/03/27. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca637> PMID: 23528802.
12. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Fisioterapia precoce e terapia ocupacional em pacientes criticamente enfermos em ventilação mecânica: um estudo controlado randomizado. *Lanç*. 2009; 373(9678):1874–82. Epub 2009/05/19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9) PMID: 19446324.
13. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, et al. Mobilização precoce de pacientes críticos na unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática e metanálise. *PLoS Um*. 2019; 14(10):e0223185. Epub 2019/10/04. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223185> PMID: 31581205; PubMed Central PMCID: PMC6776357.
14. Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, Van den Bergh P, Caty G, Robert A, et al. Impacto da fisioterapia muito precoce durante o choque séptico no músculo esquelético: um estudo controlado randomizado. *Crit Care Med*. 2018; 46(9):1436–43. Epub 2018/06/30. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003263> PMID: 29957714; PubMed Central PMCID: PMC6110624.
15. Alaparthi GK, Gatty A, Samuel SR, Amaravadi SK. Eficácia, Segurança e Barreiras à Mobilização Precoce na Unidade de Terapia Intensiva. *Crit Care Res Pract*. 2020; 2020:7840743. Epub 2020/12/10. <https://doi.org/10.1155/2020/7840743> PMID: 33294221; PubMed Central PMCID: PMC7714600.
16. Ding N, Zhang Z, Zhang C, Yao L, Yang L, Jiang B, et al. Qual é o momento ideal para o início da mobilização precoce em pacientes ventilados mecanicamente? Uma meta-análise de rede. *PLoS Um*. 2019; 14(10):e0223151. Epub 2019/10/08. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223151> PMID: 31589642; PubMed Central PMCID: PMC6779259.
17. Bein T, Bischoff M, Bruckner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, et al. Diretriz S2e: posicionamento e mobilização precoce na profilaxia ou terapia de distúrbios pulmonares: Revisão 2015: Diretriz S2e da Sociedade Alemã de Anestesiologia e Medicina Intensiva (DGAI). *Anestesista*. 2015; 64 Supl 1:1–26. Epub 2015/09/04. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0071-1> PMID: 26335630; PubMed Central PMCID: PMC4712230.
18. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Fisioterapia para pacientes adultos com doença crítica: recomendações da European Respiratory Society e European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Terapia Intensiva Med*. 2008; 34(7):1188–99. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7> PMID: 18283429
19. Kho ME, Martin RA, Toonstra AL, Zanni JM, Manthey EC, Nelliot A, et al. Viabilidade e segurança do ciclismo no leito para reabilitação física em unidade de terapia intensiva. *J Crit Care*. 2015; 30(6):1419.e1–5. Epub 2015/09/01. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.025> PMID: 26318234.
20. Nickels MR, Aitken LM, Barnett AG, Walsham J, McPhail SM. Aceitabilidade, segurança e viabilidade do ciclismo no leito com pacientes críticos. *Cuidados Aust Crit*. 2020; 33(3):236–43. Epub 2020/04/23. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.02.007> PMID: 32317212.
21. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, Kundt FS, Huang M, Fischill M, et al. Segurança da Mobilização e Reabilitação do Paciente na Unidade de Terapia Intensiva. Revisão Sistemática com Meta-Análise. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(5):766–77. Epub 2017/02/24. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-843SR> PMID: 28231030.
22. Takaoka A, Utgikar R, Rochweg B, Cook DJ, Kho ME. A Eficácia e Segurança da Unidade de Terapia Intensiva Leg-Cycle Ergometry em Adultos Críticos. Uma Revisão Sistemática e Meta-análise. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17(10):1289–307. Epub 2020/07/07. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-059OC> PMID: 32628501.
23. Wiles L, Stiller K. Movimentos passivos dos membros para pacientes em uma unidade de terapia intensiva: um levantamento da prática de fisioterapia na Austrália. *J Crit Care*. 2010; 25(3):501–8. Epub 2009/10/13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.07.003> PMID: 19819105.
24. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, et al. Comparação de intensidade do exercício durante quatro técnicas de reabilitação precoce em pacientes sedados e ventilados em UTI: um estudo randomizado cruzado. *Cuidados Críticos*. 2018; 22(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2030-0> PMID: 29703223.

25. Thelander A, Volkman R, Cider A. Velocidade do fluxo sanguíneo e resistência vascular durante o exercício passivo da perna no paciente crítico. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012; 32(5):338–42. Epub 2012/08/04. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2012.01132.x> PMID: 22856339.
26. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR. Efeito do alongamento passivo na perda de massa muscular em pacientes críticos. *Nutrição*. 1995; 11(5):428–32. PMID: 8748193.
27. Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero H, Cacciani N, Engquist H, et al. Mecanismos subjacentes ao desgaste muscular na UTI e efeitos da carga mecânica passiva. *Cuidados intensivos*. 2012; 16(1). <https://doi.org/10.1186/cc11841> PMID: 23098317
28. Amidei C, Sole ML. Respostas Fisiológicas ao Exercício Passivo em Adultos Recebendo Ventilação Mecânica. *Am J Crit Care*. 2013; 22(4):337–48. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013284> PMID: 23817823
29. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Melhor relatório de intervenções: modelo para descrição e replicação de intervenção (TIDieR) lista de verificação e guia. *BMJ*. 2014; 348:g1687. Epub 2014/03/13. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687> PMID: 24609605.
30. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Moseley AM, Hoffmann TC, Elkins MR. A lista de verificação do TIDieR beneficiará a profissão de fisioterapia. *J Fisioterapeuta*. 2016; 62(2):57-8. Epub 2016/03/22. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.015> PMID: 26996095.
31. Knols RH, Fischer N, Kohlbrenner D, Manetas A, de Bruin ED. Replicabilidade de Intervenções de Exercício Físico em Receptores de Transplante Pulmonar; Uma Revisão Sistemática. *Fisiol frontal*. 2018; 9:946. Epub 2018/08/07. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00946> PMID: 30079028; PubMed Central PMCID: PMC6062962.
32. Hacke C, Nunan D, Weisser B. Os ensaios de exercício para hipertensão relatam adequadamente as intervenções? Um estudo de qualidade de relatórios. *Int J Sports Med*. 2018; 39(12):902-8. Epub 2018/08/22. <https://doi.org/10.1055/a-0649-1040> PMID: 30130812.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo P. Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA. *BMJ*. 2009; 339:b2535. Epub 2009/07/23. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535> PMID: 19622551; PubMed Central PMCID: PMC2714657.
34. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. A declaração PRISMA para relatar revisões sistemáticas e meta-análises de estudos que avaliam intervenções de saúde: explicação e elaboração. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000100. Epub 2009/07/22. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100> PMID: 19621070; PubMed Central PMCID: PMC2707010.
35. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções*. 2ª edição ed. Chichester (Reino Unido): John Wiley & Sons; 2019.
36. Knols RH, Vanderhenst T, Verra ML, de Bruin ED. Exergames para Pacientes em Ambientes de Cuidados Agudos: Revisão Sistemática do Relatório de Qualidade Metodológica, Componentes FITT e Detalhes de Intervenção do Programa. *Jogos Saúde J*. 2016; 5(3):224-35. Epub 2016/04/21. <https://doi.org/10.1089/g4h.2015.0067> PMID: 27096922.
37. Downs SH, Black N. A viabilidade de criar uma lista de verificação para a avaliação da qualidade de estudos randomizados e não randomizados de intervenções de saúde. *J Epidemiol Saúde Comunitária*. 1998; 52(6):377–84. Epub 1998/10/09. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377> PMID: 9764259; PubMed Central PMCID: PMC1756728.
38. Cohen J. *Análise Estatística do Poder para as Ciências Comportamentais*. Lawrence Erlbaum Associates. 1988.
39. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [O coeficiente kappa]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132 Supl 1:e65-8. Epub 2007/05/29. <https://doi.org/10.1055/s-2007-959046> PMID: 17530603.
40. Altman DG. *Estatísticas práticas para pesquisa médica*: CRC press; 1990.
41. Barbalho M, Rocha AC, Seus TL, Raiol R, Del Vecchio FB, Coswig VS. A adição de restrição de fluxo sanguíneo à mobilização passiva reduz a taxa de perda muscular em pacientes idosos na unidade de terapia intensiva: um estudo randomizado dentro do paciente. *Clin Reabilitação*. 2019; 33(2):233–40. <https://doi.org/10.1177/0269215518801440> PMID: 30246555.
42. Franca EET, Gomes JPV, De Lira JMB, Amaral TCN, Vilaça AF, Paiva Junior MDS, et al. Efeito agudo da cicloergometria passiva e estimulação elétrica funcional no estresse nitrosativo e citocinas inflamatórias em pacientes críticos ventilados mecanicamente: um estudo controlado randomizado. *Braz J Med Biol Res*. 2020; 53(4):e8770. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20208770> PMID: 32294698.
43. Ximenes Carvalho MT, Ludke E, Cardoso DM, Paiva DN, Soares JC, de Albuquerque IM. Efeitos do exercício de ciclismo passivo precoce na espessura do quadríceps femoral em pacientes críticos: um estudo piloto randomizado controlado. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2019; 26(3):227–34. <https://doi.org/10.1590/1809-2950/17025126032019> PMID: 139166522. Língua inglesa. Data de Entrada: 20191031. Data de Revisão: 20191111. Tipo de Publicação: Artigo.
44. Machado AdS Pires-Neto RC, Carvalho MTX Soares JC, Cardoso DM Albuquerque IMd. Efeitos que o exercício de ciclismo passivo tem na força muscular, duração da ventilação mecânica e duração do

- internação em pacientes críticos: um ensaio clínico randomizado. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017; 43(2):134-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000170> PMID: 28538781
45. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: um sistema de classificação de gravidade da doença. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818–29. Epub 1985/10/01. PMID: 3928249.
46. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. Um novo Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) baseado em um Estudo multicêntrico europeu/norte-americano. *JAMA*. 1993; 270(24):2957-63. Epub 1993/12/22. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957> PMID: 8254858.
47. Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, Gissane C, Patterson SD. Treinamento de restrição de fluxo sanguíneo na reabilitação clínica musculoesquelética: uma revisão sistemática e metanálise. *Br J Sports Med*. 2017; 51(13):1003-11. Epub 2017/03/06. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097071> PMID: 28259850.
48. Renaud G, Llano-Diez M, Ravara B, Gorza L, Feng HZ, Jin JP, et al. Poupança de massa e função muscular por carga passiva em um modelo experimental de unidade de terapia intensiva. *O Jornal de Fisiologia*. 2013; 591(5):1385-402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248724> PMID: 23266938
49. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, et al. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados randomizados. *Cuidados Aust Crit*. 2020; 33(2):203-10. Epub 2019/06/05. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.04.003> PMID: 31160215.
50. Liu M, Luo J, Zhou J, Zhu X. Efeito de intervenção da estimulação elétrica neuromuscular na fraqueza adquirida na UTI: uma meta-análise. *Int J Nurs Sci*. 2020; 7(2):228–37. Epub 2020/07/21. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.03.002> PMID: 32685621; PubMed Central PMCID: PMC7355203.
51. Wageck B, Nunes GS, Silva FL, Damasceno MC, de Noronha M. Aplicação e efeitos da estimulação elétrica neuromuscular em pacientes críticos: revisão sistemática. *Med Intensiva*. 2014; 38(7):444–54. Epub 2014/07/26. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.12.003> PMID: 25060511.
52. Castro-Avila AC, Seron P, Fan E, Gaete M, Micken S. Efeito da reabilitação precoce durante a permanência na unidade de terapia intensiva no estado funcional: revisão sistemática e meta-análise. *PLoS Um*. 2015; 10(7): e0130722. Epub 2015/07/02. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130722> PMID: 26132803; PubMed Central PMCID: PMC4488896.
53. Menges D, Seiler B, Tomonaga Y, Schwenkgenks M, Puhon MA, Yebyo HG. Mobilização precoce sistemática versus tardia ou mobilização precoce padrão em pacientes adultos em UTI ventilados mecanicamente: revisão sistemática e metanálise. *Cuidados Críticos*. 2021; 25(1):16. Epub 2021/01/08. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03446-9> PMID: 33407707; PubMed Central PMCID: PMC7789482.
54. Ramos dos Santos PM, Aquaroni Ricci N, Aparecida Bordignon Suster E, de Moraes Paisani D, Dias Chiavegato L. Efeitos da mobilização precoce em pacientes após cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática. *Fisioterapia*. 2017; 103(1):1–12. Epub 2016/12/10. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.08.003> PMID: 27931870.
55. Reid JC, Unger J, McCaskell D, Childerhose L, Zorko DJ, Kho ME. Intervenções de reabilitação física na unidade de terapia intensiva: uma revisão de escopo de 117 estudos. *J Terapia Intensiva*. 2018; 6:80. Epub 2018/12/18. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0349-x> PMID: 30555705; PubMed Central PMCID: PMC6286501.
56. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, et al. Efeito do ciclismo de perna na cama e estimulação elétrica do quadríceps na força muscular global em adultos criticamente doentes: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*. 2018; 320(4):368–78. Epub 2018/07/26. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9592> PMID: 30043066; PubMed Central PMCID: PMC6583091.
57. Wollersheim T, Grunow JJ, Carbon NM, Haas K, Malleike J, Ramme SF, et al. Perda muscular e função após ativação muscular e fisioterapia baseada em protocolo precoce: um estudo exploratório. *Jornal de Caquexia, Sarcopenia e Músculo*. 2019; 10(4):734–47. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12428> PMID: 31016887
58. Sundstroöm-Rehal M, Tardif N, Rooyackers O. O exercício e a nutrição podem estimular o ganho de proteína muscular no paciente de UTI? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019; 22(2):146-51. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000548> PMID: 30585804
59. Parry SM, Chapple LS, Mourtzakis M. Explorando a eficácia potencial da combinação de nutrição ideal com estimulação elétrica para manter a saúde muscular em doenças críticas: uma revisão narrativa. *Prática Nutr Clin*. 2018; 33(6):772–89. Epub 2018/10/26. <https://doi.org/10.1002/ncp.10213> PMID: 30358183.
60. Barreiro E. Modelos de atrofia muscular por desuso: implicações terapêuticas em pacientes críticos. *Ann Transl Med*. 2018; 6(2):29. Epub 2018/02/13. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.12.12> PMID: 29430446; PubMed Central PMCID: PMC5799135.
61. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Fatores de risco para fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Acta Neurol Scand*. 2018; 138(2):104–14. Epub 2018/05/31. <https://doi.org/10.1111/ane.12964> PMID: 29845614.

62. De Backer D, Foulon P. Minimizando catecolaminas e otimizando a perfusão. *Cuidados Críticos*. 2019; 23 (Suplemento 1): 149. Epub 2019/06/16. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2433-6> PMID: 31200777; PubMed Central PMCID: PMC6570631.
63. Zhou W, Shi B, Fan Y, Zhu J. Efeito da atividade precoce combinada com nutrição precoce na fraqueza adquirida em pacientes de UTI. *Medicina (Baltimore)*. 2020; 99(29):e21282. Epub 2020/07/25. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021282> PMID: 32702919; PubMed Central PMCID: PMC7373518.
64. Hayes K, Holland AE, Pellegrino VA, Mathur S, Hodgson CL. Perda aguda do músculo esquelético e relação com a função física em pacientes que necessitam de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). *J Crit Care*. 2018; 48:1-8. Epub 2018/08/18. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.002> PMID: 30118978.
65. Connolly B, Denehy L, Hart N, Pattison N, Williamson P, Blackwood B. Núcleo de Reabilitação Física Resultados em doença crítica (PRACTICE): protocolo para o desenvolvimento de um conjunto de resultados principais. *Ensaio*. 2018; 19(1):294. Epub 2018/05/29. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2678-4> PMID: 29801508; PubMed Central PMCID: PMC5970518.
66. Pardo E, El Behi H, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Confiabilidade das medidas de ultra-som da espessura do músculo quadríceps em pacientes críticos. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1):205. Epub 2018/12/29. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0647-9> PMID: 30591032; PubMed Central PMCID: PMC6309087.
67. Tourel C, Burnol L, Lanoisele J, Molliex S, Viallon M, Croisille P, et al. Confiabilidade do ultra padronizado Medidas sonoras da espessura do músculo quadríceps em pacientes neurológicos críticos: comparação com medidas de tomografia computadorizada. *J Rehabil Med*. 2020; 52(3):jrm00032. Epub 2020/01/11. <https://doi.org/10.2340/16501977-2638> PMID: 31922203.
68. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, Consórcio C-. Fraqueza muscular adquirida em unidade de terapia intensiva em pacientes com COVID-19. *Terapia Intensiva Med*. 2020. Epub 2020/09/29. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06244-7> PMID: 32986233; PubMed Central PMCID: PMC7520507.