

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES EM PACIENTES CRÍTICOS  
CRÔNICOS SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA:  
ESTUDO RANDOMIZADO**

SARA CARDOSO DA ROSA

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES EM PACIENTES CRÍTICOS  
CRÔNICOS SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA: ESTUDO  
RANDOMIZADO**

SARA CARDOSO DA ROSA

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Regina Rios  
Vieira

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção de Mestre em  
Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós- Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas.

Colaboradoras:

Ana Carolina Peçanha Antonio

Milena Artifon

Porto Alegre

2018

Só superamos nossos limites quando aceitamos desafios  
que parecem maiores que nossas capacidades.

(Eric Loque Magalhães Xavier)

**BANCA EXAMINADORA**

Dra. Andresa Heemann Betti

Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Dr. Edison Capp

Dr. Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela energia que me mantém firme.

Aos meus pais Nazareno e Rosi e meu irmão Roger, que mesmo distantes estão do meu lado e para quem eu dedico todas as minhas conquistas.

Dedico e agradeço ao meu amor Juliano com quem eu divido cada sonho e que me incentiva e me ampara na caminhada.

Ao apoio dos amigos, especialmente à Milena, amiga e colaboradora que foi parte fundamental para execução dessa pesquisa.

Agradeço de coração à Ana Carolina Peçanha pela parceria, dedicação e paciência em todo o percurso desse trabalho.

Agradecimento a minha orientadora Silvia Regina pelo apoio e suporte na construção do trabalho e através dela estendo meus agradecimentos a cada professor que fez parte da minha formação no mestrado em Ciências Médicas da UFRGS.

Esse estudo é fruto da reflexão sobre a necessidade de alternativas de tratamento para o paciente crítico crônico, visando à melhora dos desfechos nesse público.

## RESUMO

**Introdução:** Nos pacientes de terapia intensiva a fraqueza muscular prolonga o tempo de ventilação mecânica e aumenta o risco de complicações. Especula-se que o uso de esteroide anabolizante na prevenção do hipercatabolismo e promoção do anabolismo pode ser uma estratégia aditiva ao tratamento intensivo, contudo a literatura carece de estudos utilizando esteroides anabolizantes em doentes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada. **Objetivo:** Analisar a viabilidade da aplicação de estratégia anabólica (cipionato de testosterona) como terapêutica aditiva no manejo de pacientes críticos crônicos adultos sob ventilação mecânica prolongada internados no Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS. **Métodos:** Estudo piloto de ensaio clínico controlado randomizado não cegado do uso de esteroide anabolizante (cipionato de testosterona) em pacientes críticos crônicos adultos com ventilação mecânica prolongada (maior que 14 dias). **Resultados:** Amostra foi composta por 22 pacientes, 10 receberam o esteroide anabolizante e 12 controle. Esse estudo mostrou que é viável a aplicação de estratégia anabólica aditiva ao tratamento do doente crítico crônico. Entre os grupos não houve diferenças significativa no tempo de ventilação mecânica e permanência em CTI/hospital, contudo foi observado que os pacientes apresentaram deficiência muscular e valores reduzidos de testosterona. Não houveram intercorrências relacionadas ao uso do anabolizante. **Conclusão:** Apesar de não terem sido demonstradas diferenças nos desfechos investigados também não houve intercorrências relacionadas ao uso da droga, a presença de disfunção muscular foi evidente em todos os pacientes estudados, o que reforça a importância do empenho para a continuidade da busca por estratégias que amenizem o prolongamento da permanência do paciente na ventilação mecânica e suas consequências.

### Palavras chave

Doente crítico, esteroides anabolizantes, fraqueza muscular, ventilação mecânica.

## ABSTRACT

**Introduction:** In critically ill patients muscle weakness prolongs the time of mechanical ventilation and increases the risk of complications. It is speculated that the use of anabolic steroids in the prevention of hypercatabolism and the promotion of anabolism may be an additive strategy to intensive treatment, however the literature is lacking in studies using anabolic steroids in chronic critically ill patients under prolonged mechanical ventilation. **Objective:** To analyze the feasibility of applying an anabolic strategy (testosterone cypionate) as additive therapy in the management of critically ill adult patients on prolonged mechanical ventilation admitted to the Intensive Care Center of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS). **Methods:** A pilot randomized controlled clinical trial of anabolic steroid (testosterone cypionate) in critically ill adult patients with prolonged mechanical ventilation (>14 days). **Results:** Sample was composed of 22 patients, 10 received the anabolic steroid and 12 controls. This study showed that it is feasible to apply an anabolic strategy additive to the treatment of the chronic critical patient. Among the groups, there were no significant differences in the time of mechanical ventilation and ICU / hospital stay, however, it was observed that the patients presented muscular deficiency and reduced values of testosterone. There were no interurrences related to anabolic use. **Conclusion:** Although there were no differences in the outcomes investigated, there were no interurrences related to drug use, the presence of muscular dysfunction was evident in all patients studied, which reinforces the importance of the commitment to the continuity of the search for strategies that may prolong the permanence of the patient in mechanical ventilation and its consequences.

### Key Words:

Critically ill, anabolic steroids, muscle weakness, mechanical ventilation.

## **LISTA DE FIGURAS**

### **Figuras da revisão da literatura**

**Figura 1** – Estratégia de busca de referências

**Figura 2** – Características clínicas da doença crítica crônica

**Figura 3** – Marco conceitual da intervenção anabolizante em pacientes críticos crônicos

### **Figura do artigo**

**Figura 1** – Fluxograma de recrutamento dos pacientes



## **LISTA DE TABELAS**

### **Tabela da revisão da literatura**

**Tabela 1** - Causas prováveis das alterações hormonais na doença grave

### **Tabelas do artigo**

**Tabela 1** – Caracterização da amostra

**Tabela 2** – Adequação da dieta nos pacientes críticos crônicos

**Tabela 3** – Dias de permanência no estudo, no CTI e em VM e de pacientes com alta do CTI e hospital

**Tabela 4**– Perfil muscular dos pacientes críticos crônicos

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA – Ana Carolina Peçanha Antonio  
ALT– Alanina aminotransferase  
AM – Acetato de megestrol  
APACHE III – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III  
ASPEN – American Society of Parenteral and Enteral Nutrition  
AST – Aspartato aminotransferase  
BNM – Bloqueadores neuromusculares  
CAM ICU – Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit  
CPK– Creatinofosfoquinase  
CTI – Centro de Terapia Intensiva  
DC – Doente crítico  
DCC – Doente crítico crônico  
DD – Disfunção Diafragmática  
DP – Desvio padrão  
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica  
EA - Esteroides Anabolizantes  
ESPEN - European Society of Parenteral and Enteral Nutrition  
FED – Fração de Espessamento Diafragmático  
FIPE - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos  
GH – Hormônio do crescimento  
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
HDL - High Density Lipoprotein  
IC - Intervalo de Confiança  
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online  
NAVA - Neurally Adjusted Ventilatory Assist  
PCR - Proteína C Reativa  
PdiTw - Pressão de Contração Transdiafragmática  
RASS - Richmond Agitation Sedation Scale  
SAPS - Simplified Acute Physiology Score  
SciELO - Scientific Electronic Library Online

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIRS - Resposta Inflamatória Sistêmica

STATA® 12 - StataCorp LP Estados Unidos – Programa de análise estatística

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TN - Terapia Nutricional

US - Ultrassonografia

VM - Ventilação Mecânica

VMP - Ventilação Mecânica Prolongada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1	Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	3
2.2	Cenário da doença crítica crônica.....	3
2.3	Fraqueza muscular adquirida na Unidade de Terapia Intensiva .....	6
2.4	Métodos de avaliação muscular na terapia intensiva.....	8
2.5	Terapia nutricional em pacientes críticos .....	10
2.6	Cenários terapêuticos do uso de esteroides anabolizantes.....	11
<b>3</b>	<b>MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
5.1	Objetivo primário.....	17
5.2	Objetivos secundários .....	17
5.3	HIPOTESES .....	17
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO.....</b>	<b>23</b>
<b>TABELAS E FIGURAS (ARTIGO) .....</b>		<b>41</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS E/OU APÊNDICES.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO I – CONSORT 2010: .....</b>		<b>49</b>
<b>ANEXO II – Normas da revista .....</b>		<b>52</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Os recentes avanços na terapia intensiva levaram a melhores resultados para os pacientes com doenças agudas, mediante a aplicação de um número de técnicas destinadas a restabelecer as suas funções vitais. No entanto, estes avanços médicos também levaram a um inesperado inconveniente: uma população cada vez maior de pacientes que continuam dependentes de técnicas de substituição de órgãos, como a ventilação mecânica (VM). Esta condição, contemplada dentro do conceito de doença crítica crônica (DCC), tem um impacto econômico significativo no sistema de saúde e exige um grande esforço médico.<sup>1</sup>

Esta mudança de paradigma considera que os problemas físicos desenvolvidos em longo prazo nesses pacientes, particularmente aqueles com dependência de VM, podem estar relacionados ao tempo prolongado de internação e imobilidade ao qual o paciente esteve exposto.<sup>2</sup> As principais alterações fisiopatológicas são a atrofia muscular por desuso e as mudanças microestruturais, incluindo a redução da síntese de proteínas, o aumento da proteólise e o estresse oxidativo, possivelmente ligados à disfunção mitocondrial.<sup>3</sup>

Além disso, existe exposição frequente a disglycemias e a fármacos implicados na gênese da polineuropatia, tais como corticosteroides e agentes bloqueadores neuromusculares (BNM). Alterações endócrinas e a inflamação prolongada estão relacionadas à disfunção cerebral, miopatia, polineuropatia, desnutrição e, subsequentemente, fraqueza muscular. Neste cenário, também tem destaque, a disfunção diafragmática induzida por VM. As complicações inerentes ao quadro clínico dos pacientes internados em Centros de Terapia Intensiva (CTI) são agravadas com a permanência prolongada nestas unidades. A perda de peso, depleção da massa muscular e força interferem na recuperação dos pacientes, influenciando na dependência de VM, permanência na unidade e morbimortalidade.<sup>1</sup>

A redução do tempo que o paciente é submetido ao ventilador mecânico melhora substancialmente a qualidade de vida, permitindo a verbalização, aumentando a mobilidade funcional e dando ao paciente maior autonomia. A redução do número de dias de dependência ventilatória pode também reduzir a probabilidade de pneumonia associada à VM.<sup>4</sup>

Como estratégias preventivas do agravamento do quadro clínico do DCC, evidências recentes apontam: a identificação e tratamento precoce de choque séptico, emprego de protocolos de sedoanalgesia, controle glicêmico moderado, promoção de mobilização precoce e redução do uso de corticosteroides.<sup>4,5,6.</sup>

Especula-se que terapias hormonais possam exercer papel adjunto na reabilitação física de pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica. Nesse contexto, o uso de hormônios anabólicos é considerado como uma das estratégias que visa prevenir o hipercatabolismo proteico associado à resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com o intuito de promover anabolismo durante a fase de reabilitação e recuperação dos pacientes.<sup>4</sup>

Alguns ensaios clínicos randomizados documentam melhores desfechos clínicos e vantagens no perfil muscular de pacientes portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com caquexia<sup>7</sup> e em pacientes queimados<sup>8,9</sup> que receberam intervenção com anabolizantes.

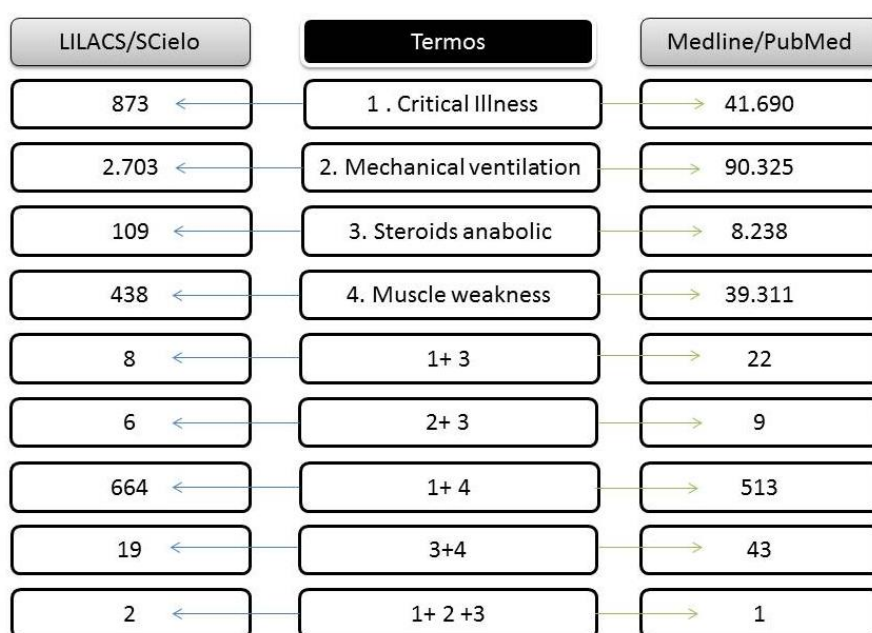
Muito embora comumente empregado como último recurso na tentativa de acelerar o desmame de VM de DCC, de forma empírica, a literatura carece completamente de qualquer publicação relatando efeitos de esteroides anabolizantes (EA) nestes indivíduos.<sup>10</sup>

Assim, considerando os resultados documentados dos EA nos desfechos clínicos de pacientes com comprometimento respiratório, queimados e SIDA, bem como a escassez de informações sobre o uso desses fármacos em doentes críticos, este estudo piloto tem como objetivo analisar a viabilidade da aplicação de estratégia anabólica como terapêutica aditiva no manejo de DCC adultos sob ventilação mecânica prolongada (VMP) internados no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS (HCPA).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A presente revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados ao DCC e principais contextos clínicos da utilização dos EA. A estratégia de busca envolveu as bases de dados: LILACS/SciELO e MEDLINE/PubMed. Foram realizadas buscas através dos descritores “critical illness”, “mechanical ventilation”, “steroids anabolic”, “muscle weakness” e seus sinônimos (entry terms), as combinações apresentam-se na Figura 1.



**Figura 1.** Estratégia de busca de referências.

Fonte: Elaborado pela autora (2017)

### 2.2 Cenário da doença crítica crônica

O prolongamento da necessidade de manutenção dos cuidados intensivos engloba o conceito da DCC, contudo, a literatura aborda de forma diversa as definições dessa condição, que por sua vez, geralmente está associada a maiores riscos de complicações intrínsecas, como contaminações infecciosas, fraqueza muscular, ferida por pressão, custos hospitalares e incapacidade funcional.<sup>11</sup> Clinicamente o DCC é reconhecido por ter sobrevivido à doença ou à lesão crítica aguda, mas não se recuperou a ponto de ser

liberado das terapias de manutenção da vida, como, por exemplo, a VM e suporte renal por hemofiltração.<sup>12,13</sup>

O uso de VM é uma das principais estratégias de manutenção da vida do paciente grave, contudo sua utilização pode apresentar complicações inerentes à complexidade do contexto envolvido. A necessidade de ventilação mecânica prolongada (VMP) por mais de 14 dias pode promover aumento progressivo de lesões pulmonares induzidas por ventilador, pneumonia, infecções nosocomiais, eventos tromboembólicos e aumento do tempo de permanência hospitalar.<sup>14</sup>

No estudo de coorte de Kahn et al. realizado em CTI de cinco estados norte-americanos foi possível observar que 7,6% dos pacientes internados evoluem para DCC e que uma das principais condições para tal situação foi a necessidade de VM (72,0%). Os autores adotaram como definição de DCC a associação de tempo mínimo de oito dias de internação com algum dos seguintes quadros: VMP aguda (isto é, ventilação mecânica durante pelo menos 96 horas em um único episódio), traqueostomia, sepse e outras infecções graves, ferimentos graves, falência de múltiplos órgãos, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral e traumatismo craniano.<sup>15</sup>

No Brasil, um estudo que utilizou o critério de tempo maior que 21 dias de dependência de suporte ventilatório para definir a VMP em DCC apontou as principais complicações que a permanência prolongada no CTI promove a esses pacientes. Foram evidenciadas maiores proporções de disfunções hemodinâmicas, complicações renais, demandas de suporte nutricional parenteral, necessidade de cirurgias não eletivas, feridas por pressão, complicação pulmonar, fraqueza muscular e infecção, além de aumento significativo no tempo de permanência e mortalidade. O estudo demonstrou também que pacientes em VMP despendem em média 3,3 vezes mais recursos financeiros hospitalares que pacientes que não demandam esse suporte.<sup>16</sup>

A investigação de Clark buscou identificar os fatores que predispõe pacientes admitidos em CTI a progredirem para VMP, utilizando como critério o lapso maior que 14 dias em VM. Foi observada a necessidade de VMP em 31,3% da coorte e a média de dias de dependência ventilatória foi de  $25,3 \pm 12,4$ . Os pesquisadores identificaram seis variáveis no momento da intubação que foram independentemente associadas à VMP, nestas incluem-se a intubação no CTI, taquicardia ( $>110$  batimentos por minuto), disfunção renal (ureia sanguínea  $>25\text{mg/dL}$ ), acidemia ( $\text{pH}<7,25$ ), creatinina elevada ( $>2,0\text{mg/dL}$ ) e  $\text{HCO}_3^-$  diminuída ( $<20\text{mEq/L}$ ). Além disso, a pontuação de Simplified Acute Physiology Score (SAPS) maior do que 48 pontos e um escore Acute Physiology

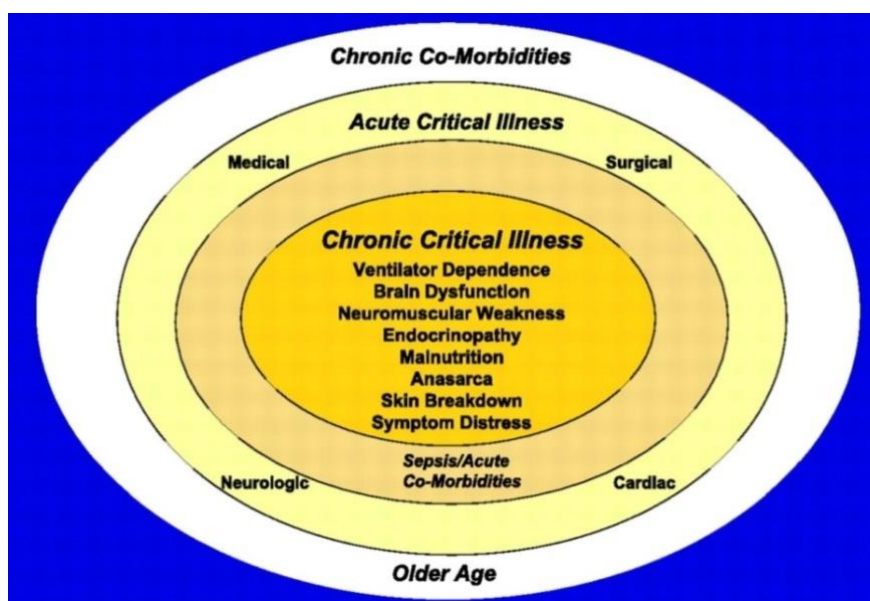


and Chronic Health Evaluation III (APACHE III) acima de 68 também estão correlacionados com VM por mais de 14 dias<sup>14</sup>.

A metanálise realizada por Damuth et al. buscou identificar os resultados em longo prazo da exposição do paciente crítico à condição de VMP, definida pelos autores como a necessidade de pelo menos um destes itens: suporte ventilatório por 14 dias ou mais e pacientes internados em unidade de desmame ou VM por 96 horas com traqueostomia. Na avaliação dos dados agrupados foi possível observar que 57% (Intervalo de confiança - IC 95% 55-60) dos pacientes tiveram sucesso no desmame, 26% (IC 95% 24-28) apresentaram mortalidade na alta hospitalar, 59% (95% IC 56-62) mortalidade em um ano e 66% (IC 95% 61-70) em dois a quatro anos<sup>17</sup>.

Embora a falha respiratória, com necessidade de VMP seja o principal marcador em pacientes com doença crítica crônica, outras características clínicas devem ser consideradas nesses pacientes. As alterações endócrinas e a inflamação prolongada podem causar miopatia, polineuropatia e mudanças na composição corporal, incluindo a perda de massa corporal magra.<sup>18</sup>

Na DCC a maioria dos pacientes é adulta ou idosa com comorbidades subjacentes, que por sua vez apresentam maior predisposição a desenvolvimento de sepSES e outras complicações. É notório que além da dependência prolongada à VM, evidências crescentes indicam que a DCC é uma síndrome que engloba outras características clínicas que afeta múltiplos sistemas e órgãos<sup>19</sup>, conforme a figura 2.



**Figura 2.** Características clínicas da doença crítica crônica

Fonte: Nelson et al. 2010<sup>19</sup>.

### 2.3 Fraqueza muscular adquirida na Unidade de Terapia Intensiva

Os doentes críticos apresentam inúmeras causas para a perda de massa muscular, podendo ser destacadas: patologia neuromuscular pré-existente, polineuropatia e miopatia, uso de fármacos como os corticosteroides, BNM e catabolismo induzido pela sepse. A estas situações se atribui o prolongamento do período de desmame da VM e da permanência desses pacientes na CTI, sendo que uma das principais causas de progressão para a DCC é a disfunção diafragmática induzida por VMP. A fraqueza respiratória durante ventilação mecânica é reconhecida como um estado de fadiga muscular, que é decorrente do prolongado aumento do trabalho dos músculos respiratórios. Na perspectiva clínica, a disfunção diafragmática contribui para o desmame difícil ou mesmo para a impossibilidade da desconexão da VM em pacientes de CTI.<sup>1, 3, 18</sup>

Em situações agudas, tal como ocorre em muitas condições patológicas, a atrofia muscular é decorrente da ativação aumentada das principais vias de degradação das células, incluindo o sistema ubiquitina-proteassoma e a via de autofagia pelo lisossomo.<sup>20</sup> Achados de Zhou et al., especificam os principais mecanismos envolvidos no quadro de fraqueza muscular de pacientes críticos, referindo que a polineuropatia e a miopatia são consequências das alterações microvasculares, incluindo aumento da expressão da E-selectina, vasodilatação, aumento da permeabilidade dos capilares, extravasamento, edema endoneural, hipoxemia, alterações metabólicas, hiperglicemia, desequilíbrio hormonal, hipoalbuminemia, deficiência de aminoácidos e ativação de caminhos proteolíticos, alterações elétricas e falha bioenergética.<sup>21</sup>

Além disso, um número crescente de evidências indica que a qualidade muscular (força e função) está fortemente relacionada a diversos fatores, como infiltração de gordura e colágeno, estado inflamatório, alterações da junção neuromuscular, fluxo sanguíneo anormal ao músculo, comprometimento cognitivo, comorbidades, alterações hormonais e modificações estruturais do músculo esquelético situações presentes no contexto do DCC.<sup>22</sup>

No estudo de Jaber et al. foi demonstrado que a diminuição da fibra muscular do diafragma foi proporcional à duração da VM (Pearson  $R^2$  0,28)<sup>23</sup>. Essa fraqueza é decorrente da atrofia das fibras musculares e disfunção das proteínas contráteis, consequência de mecanismos moleculares que interferem na ativação dos caminhos proteolíticos e na modificação de proteínas pós-tradução, em particular de canais de

liberação de cálcio.<sup>24</sup>

A disfunção do diafragma induzida pelo ventilador pode ocorrer em apenas 18 horas de inatividade desse músculo imposta pela VM. As principais causas de fracasso no desmame da VMP e do aumento do trabalho respiratório são: idade, doenças cardiorrespiratória, estado nutricional, drive prejudicado e fraqueza muscular inspiratória.<sup>4</sup> Há evidências de que a imobilidade do paciente crítico está associada à perda de massa muscular, inclusive do músculo diafragmático, situação que é um agravante para o estado clínico do DCC. No modelo convencional de atenção em CTI, os pacientes são mantidos inativos e acamados durante um período prolongado, particularmente durante o tratamento com sedação e VM.<sup>2</sup>

Inicialmente os estudos que reportavam informações de pacientes em VM abordavam o comprometimento pulmonar como o principal prejuízo da estadia dos pacientes em CTI. Contudo, trabalhos mais recentes indicam que a exposição ao suporte ventilatório tem sido visto como causa eminente de fraqueza muscular, especialmente do diafragma, que parece ser um importante fator de risco para insuficiência respiratória e morte em DCC ventilados mecanicamente. Teoricamente, os tratamentos farmacológicos que melhoram a força do diafragma devem reduzir a duração da VM e a mortalidade desses pacientes.<sup>25</sup>

Abordagens terapêuticas que visam o controle e minimização do comprometimento ventilatório são descritas na literatura. A ventilação com pressão suporte pode ser usada como estratégia que visa limitar o tempo de inatividade física do diafragma, além disso, os profissionais envolvidos na terapêutica do paciente crítico buscam alternativas, como, por exemplo, o modo ventilatório Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA), a estimulação elétrica em pacientes sedados, o treinamento muscular inspiratório e também intervenções farmacológicas com esteroides anabolizantes.<sup>14,24</sup>

A revisão de Hermans et al. aborda sistematicamente ensaios clínicos randomizados relativos às intervenções que visam melhorar o desfecho de VM, reduzir a incidência de polineuropatia e miopatia e mortalidade em indivíduos criticamente doentes. Dois ensaios compararam a intervenção da terapia insulínica intensiva com a terapia insulínica convencional, combinados os resultados dos estudos evidenciou-se qualidade moderada na redução de polineuropatia e miopatia em indivíduos criticamente doentes; para a intervenção intensiva houve resultados significativos ( $p < 0,05$ ) importantes na redução do tempo de VM, permanência em CTI e mortalidade.<sup>5</sup>

Outro estudo, no qual se utilizou a corticoterapia comparada ao placebo na Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda, não houve efeito no desfecho de polineuropatia e miopatia, nem para níveis de glicose no sangue, novas infecções, mortalidade e pneumonia, porém foram identificados menos episódios de choque. O último estudo incluso tratou da mobilização precoce como intervenção nos DCC, os resultados apontaram moderada evidência de redução da polineuropatia e miopatia nos pacientes avaliados, houve redução do tempo de VM, mas não houve diferença na mortalidade e no tempo de permanência em CTI.<sup>5</sup>

Para a revisão citada acima, que tem como principal foco a polineuropatia e miopatia e que aborda também desfecho de VM e de mortalidade em DCC, os autores consideraram para critérios de busca intervenções como as terapias nutricionais, uso de antioxidantes (por exemplo, a glutatona ou N-acetil cisteína), terapias hormonais (testosterona, oxandrolona, hormônio do crescimento, Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1 - IGF-1, insulino terapia intensiva e glicocorticoides), imunoglobulina intravenosa, fisioterapia, eletroestimulação muscular e programas de reabilitação. São escassos os trabalhos nesse público e os autores destacam que diversas intervenções são possíveis de serem abordadas no paciente crítico, dando destaque para a possibilidade do uso de terapia hormonal com uso de testosterona e hormônio do crescimento.<sup>5</sup>

Schiaffino et al., considera que a determinação das vias que controlam a massa muscular e suas funções irá fornecer indicações úteis para o desenvolvimento de fármacos capazes de impulsionar o crescimento do músculo e evitar perda de massa muscular, o que vem sendo um alvo de investigação acadêmica, farmacêutica e da biotecnologia, o que tem grande importância terapêutica para o tratamento de doenças neuromusculares, desordens sistêmicas, desuso muscular e envelhecimento.<sup>20</sup>

#### **2.4 Métodos de avaliação muscular na terapia intensiva**

A utilização de métodos de avaliação muscular dos pacientes graves é de grande relevância para que sejam mensuradas as intervenções realizadas. Apesar de serem consideradas as técnicas mais sensíveis para diagnóstico de qualidade muscular em pacientes críticos, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética apresentam limitações significativas, como seus altos custos, a falta de portabilidade, radiação ionizante, entre outras.<sup>26</sup>

A biópsia dos músculos e nervos é uma técnica invasiva e cara, além de apresentar

potencial para complicações e exigir perícia especializada para obtenção e interpretação das amostras. O uso da ultrassonografia (US) na avaliação de massa muscular magra em pacientes de CTI é uma ferramenta alternativa, considerando que apesar desse método anteriormente ser utilizado apenas em pacientes saudáveis, atualmente vem ganhando espaço em CTI, principalmente devido a sua facilidade de acesso e baixo custo.<sup>27</sup>

O US foi utilizado na avaliação da mudança diafragmática decorrente da dependência da VM de pacientes críticos. Durante a primeira semana foi possível observar que a espessura do diafragma manteve-se inalterada em 47 indivíduos (44%), diminuiu mais de 10% em outros 47 (44%) e aumentou em mais de 10% em 13 (12%). Através dessa técnica US de avaliação muscular constatou-se que o tipo de suporte ventilatório empregado foi associado com a mudança identificada na espessura do diafragma, ou seja, em baixos níveis de atividade contrátil, a espessura do músculo diminuiu, enquanto que nos altos níveis aumentou ( $p < 0,002$ ).<sup>28,29</sup>

O uso da US em Modo M com valor de referência de excursão vertical de  $< 10$  mm foi empregada em um estudo com pacientes críticos que buscou avaliar a influência da disfunção diafragmática (DD) no resultado do desmame da VM. A DD foi identificada em 24 (29%) dos 82 participantes do estudo, que por sua vez tiveram tempo de desmame mais longo (mediana 401 *versus* 90 horas,  $p < 0,01$ ) e maior tempo de VM total (576 *versus* 203 horas,  $p < 0,01$ ) do que pacientes sem disfunção diafragmática. No grupo DD, as excursões diafragmáticas medianas foram de 3,0mm à direita e 2,6mm no diafragma esquerdo em comparação com 17,9mm e 18,0mm no grupo não DD, respectivamente. A presença de disfunção diafragmática promoveu taxas mais altas de falhas de desmame primárias (83% *versus* 59%,  $p < 0,01$ ) e secundárias (50% *versus* 22%,  $p < 0,01$ ).<sup>30</sup>

A identificação da qualidade muscular é de extrema importância para a compreensão dos desfechos do paciente mecanicamente ventilado, sendo assim o estudo de coorte de Supinski et al. investigou a força do diafragma através da Pressão de Contração Transdiafragmática (PdiTw) em pacientes com tempo mínimo de 24 horas de internação em CTI. Nesta coorte com 57 indivíduos ventilados mecanicamente o PdiTw médio foi de  $7,9 \pm 0,6$  cmH<sub>2</sub>O, sendo que em adultos saudáveis sem patologias a média de PdiTw é de  $29,3 \pm 2,8$  cmH<sub>2</sub>O. A fraqueza do diafragma é um determinante significativo para resultados ruins em pacientes em VM, sendo demonstrado que incidência de óbito foi de 49% nos pacientes com diafragmas mais fracos (isto é, com PdiTw  $< 10$  cmH<sub>2</sub>O), mas foi apenas 7% para pacientes com níveis de PdiTw  $\geq 1$  cm

H<sub>2</sub>O. Em média, a duração da VM após as medições de PdiTw foi de 12,3±1,7 dias para pacientes com PdiTw<10cmH<sub>2</sub>O, mas apenas 5,5±2,0 dias para pacientes com PdiTw ≥10cmH<sub>2</sub>O (p0,016).<sup>25</sup>

## **2.5 Terapia nutricional em pacientes críticos**

A perda muscular é esperada em pacientes críticos devido ao catabolismo, hipermetabolismo e desuso característico do ambiente de terapia intensiva, além disso, as proteínas também são mobilizadas para a síntese de mediadores de fase aguda e para componentes inflamatórios. Os músculos representam metade da massa de proteínas do corpo e são considerados como o local principal de reserva proteica.<sup>31</sup> Sem dúvida, a preservação e recuperação da massa magra na doença crítica não podem ser alcançadas sem a oferta adequada de calorias e proteínas.<sup>27</sup>

Os doentes críticos têm particularmente maior risco para depleção do estado nutricional e esse quadro ocorre em até 40% dos casos. As alterações metabólicas que ocorrem em resposta ao estresse levam a um aumento no catabolismo de proteínas, resultando em perda significativa de massa corporal magra, a qual por sua vez resulta em uma maior incidência de complicações, particularmente as infecciosas, bem como no aumento da deiscência da ferida e em desfechos desfavoráveis.<sup>6</sup>

O estudo multicêntrico de Álvarez-Hernández et al. demonstrou que o sexo, a presença de doença maligna, disfagia e polifarmácia são os principais fatores relacionados à desnutrição em pacientes hospitalizados e que esses se tornam ainda mais graves quando se associa a idade avançada. Esse estudo refere que o quadro de desnutrição por si só exige maior investimento financeiro do setor de saúde. O estudo revelou ainda que, um em cada quatro pacientes admitidos nos hospitais investigados apresentava risco de desnutrição, que também está associada com custos adicionais significativos no tratamento.<sup>32</sup>

No cenário da doença crítica o principal objetivo da Terapia Nutricional (TN) é prevenir os agravos da desnutrição e complicações associadas através do fornecimento de quantidades adequadas de macro e micronutrientes que atendam as necessidades do indivíduo, evitar as complicações associadas ao suporte nutricional, prevenir déficit proteico, modular a resposta inflamatória e o estresse oxidativo.<sup>6</sup> A European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)<sup>33</sup> e a American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)<sup>34</sup> concordam que há benefício significativo na garantia de

adequação da terapia nutricional. Nesses pacientes se recomenda o fornecimento inicial de 20 a 25 kcal/kg e 1,5 a 2g de proteína/kg com início dentro das primeiras 24 a 48 horas da internação.<sup>34, 35</sup>

## 2.6 Cenários terapêuticos do uso de esteroides anabolizantes

Os baixos níveis séricos de testosterona podem ser observados em estados catabólicos como inapetência, fase pós-operatória, infarto agudo do miocárdio, queimadura, estresse psicológico e físico e DCC.<sup>36</sup>

A tabela 1 apresenta as causas prováveis das alterações hormonais na doença grave.

Mudança	Causa
Hipogonadotropismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos de cortisol nos gonadotropos pituitários</li> <li>Supressão da secreção de hormônio liberador de corticotrofina e de hormônio liberador de gonadotrofina</li> </ul>
Hipergonadotropismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição do <i>feedback</i> negativo dos esteróides sexuais</li> <li>Outros efeitos centrais indefinidos</li> </ul>
Baixas concentrações séricas de testosterona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição da estimulação das células de Leydig por hormônio luteinizante</li> <li>Redução da capacidade de resposta das células de Leydig pelo hormônio luteinizante</li> <li>Aumento da taxa de depuração metabólica da testosterona</li> </ul>
Aumento da concentração sérica de estrogênio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da produção através da aromatização de andrógenos</li> </ul>

**Tabela 1.** Causas prováveis das alterações hormonais na doença grave.

Fonte: Spratt, 2001.<sup>37</sup>

Naturalmente as respostas imunológicas à injúria estão relacionadas à liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias e a supressão imune é mediada em grande parte pelos efeitos do cortisol liberados como resultado da ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e há evidências de que os hormônios sexuais representam uma influência

adicional. A testosterona tem sido associada à diminuição da expressão de macrófagos e monócitos do receptor 4 que está envolvido na ativação do sistema imune inato e na produção de citocinas inflamatórias por padrões associados a danos.<sup>38</sup>

Os principais efeitos relacionados ao mecanismo de ação da testosterona e de seus análogos que instigam o interesse dessa intervenção em pacientes críticos estão relacionados ao seu potencial anabólico. A sua utilização visa promoção de hipertrofia das fibras musculares tipo IIa, o aumento de massa magra, da força, do balanço nitrogenado, do ganho de peso, da massa óssea, da concentração de hemoglobina para transporte de oxigênio e a diminuição da lipólise.<sup>4</sup>

A comparação de níveis de testosterona entre um grupo controle composto por homens saudáveis com valores de 3,4ng/mL (2,3–5,3) e um grupo de doentes críticos com 1,3 ng/mL (0,9–2,4) apontou diferenças significativas ( $p < 0,01$ ) já no primeiro dia de internação dos pacientes graves no CTI, observou-se que 80% dos pacientes apresentaram essa depleção. Conforme as mensurações realizadas no quinto ( $0,4 \pm 0,2$ – $0,8$ ) e no décimo ( $0,6 \pm 0,2$ – $0,8$ ) dia de estadia na terapia intensiva foi possível observar que os valores tiveram maior redução. Esse estudo também aponta que os pacientes tiveram baixos níveis de testosterona durante todo o curso no CTI.<sup>39</sup>

A meta-análise realizada por Pan et al. aborda o uso de esteroides anabolizantes em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), os estudos incluídos utilizaram os seguintes hormônios: nandrolona, testosterona, hormônio do crescimento (GH) ou grelina. Os autores consideraram a administração de esteroides anabolizantes na melhora do peso corporal, massa magra e força, sendo que essa intervenção pode trazer benefícios significativos nesse grupo de pacientes. Apesar de dados limitados na literatura sobre esse tipo de intervenção, foi possível observar que o uso de EA em pacientes com DPOC proporcionou a esses significativa melhora do peso corporal, da massa livre de gordura e ainda do resultado das respostas sobre sintomas, atividade e impactos do questionário de qualidade de vida do paciente com doença pulmonar (Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória).<sup>40</sup>

Ainda sobre intervenção anabólica de pacientes com DPOC, estudo utilizando acetato de megestrol (AM) por oito semanas mostrou vantagem em relação ao grupo controle (sem intervenção anabólica). Ao final do tratamento foi possível observar incremento do peso dos pacientes tratados com AM (2,3Kg *versus* 0,1kg no grupo placebo  $p < 0,04$ ), aumento significativo da espessura da dobra tricípital ( $+0,8$  contra  $-0,1$  mm,  $p < 0,04$ ) e de valores de pré-albumina ( $+4$  *versus*  $-1,6$  mg /dl,  $p < 0,004$ ).<sup>41</sup> Estudos



observacionais nesta população de indivíduos portadores de insuficiência respiratória crônica também corroboram esses resultados<sup>42, 43, 44</sup>

Ensaio clínico randomizado controlado por placebo realizado com pacientes portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com caquexia identificou que pacientes com baixo nível de testosterona (<3ng/mL) se beneficiam tanto de terapias com nandrolona quanto com testosterona. Os sujeitos que receberam nandrolona registraram um aumento médio de peso de 3,20Kg (DP=3,22), significativamente superior ao grupo placebo (pós hoc  $p<0,01$ ) e o grupo de testosterona também apresentou ganho de peso significativo ( $\pm 1,55$ Kg, DP = 2,35 pós hoc  $p <0,05$ ). O uso dos esteroides anabolizantes também se destacou em relação ao placebo na avaliação da espessura da dobra cutânea do tríceps (post hoc  $p<0,01$ ) e na circunferência média do braço (pós hoc  $p<0,05$ ).<sup>7</sup>

O uso de GH em paciente com estado crítico internados em CTI cirúrgica foi descrito no estudo de Gamrin et al., no qual foram randomizados dois grupos de pacientes, onde todos recebiam o tratamento convencional da unidade e apenas o grupo intervenção recebia 0,3IU/Kg/dia de GH por cinco dias. As variáveis de efeito primário observadas eram, o teor de proteínas do músculo esquelético e a taxa de síntese da proteína muscular. O uso de GH foi associado com um aumento no teor de proteína livre (glutamina) (+ 207% [-26,92 a + 440,92%];  $p<0,05$ ) e com a taxa de síntese de proteínas musculares de 33% para  $\pm 48\%$  ( $p < 0,01$ ), enquanto que nenhuma alteração significativa foi observada no grupo de controle.<sup>45</sup>

O estudo de revisão que abordou o uso de acetato de megestrol como intervenção anabólica demonstrou o benefício do uso fármaco em comparação com o placebo, em particular no que diz respeito à melhora do apetite e ganho de peso em pacientes com síndrome de anorexia-caquexia paliativos decorrente de câncer, SIDA e outras condições subjacentes. Os resultados globais mostraram que o uso de acetato de megestrol melhorou o ganho de peso para os pacientes tratados (Média 1,93, 95% Intervalo de Confiança-IC 0,95-2,91) e o apetite (RR 2,19, 95%;IC de 1,41-3,40).<sup>46</sup>

O trabalho de Franzet, investigou os efeitos do uso do esteroide anabolizante associado ao protocolo de desmame da VMP em um grupo de 29 crianças. Foram encontrados resultados interessantes em relação ao desfecho, no qual foi observado que o número de falhas de desmame pré-esteroide anabolizante foi significativamente maior que o pós ( $p<0,001$ ). Após o uso da droga, 20 crianças (69%) não tiveram falhas na saída da VM. Vinte e seis crianças (90%) obtiveram sucesso no desmame e três não

responderam ao tratamento. Após a primeira dose do esteroide anabolizante até a saída da VM e alta, os pacientes apresentaram significativo ganho de peso ( $p < 0,05$ ). Sendo assim nesse grupo de pacientes foi possível observar que o uso de esteroide anabolizante associado a um protocolo de desmame da VM pode facilitar a saída da VM, melhorar o desempenho de força e resistência de crianças que permanecem longo tempo em dependência ventilatória, promovendo o incremento de peso, reduzindo número de falhas de desmame e mostrando-se eficaz na reabilitação de crianças desnutridas com múltiplas disfunções e criticamente doentes. Não foi observada associação com aumento de mortalidade<sup>47</sup>.

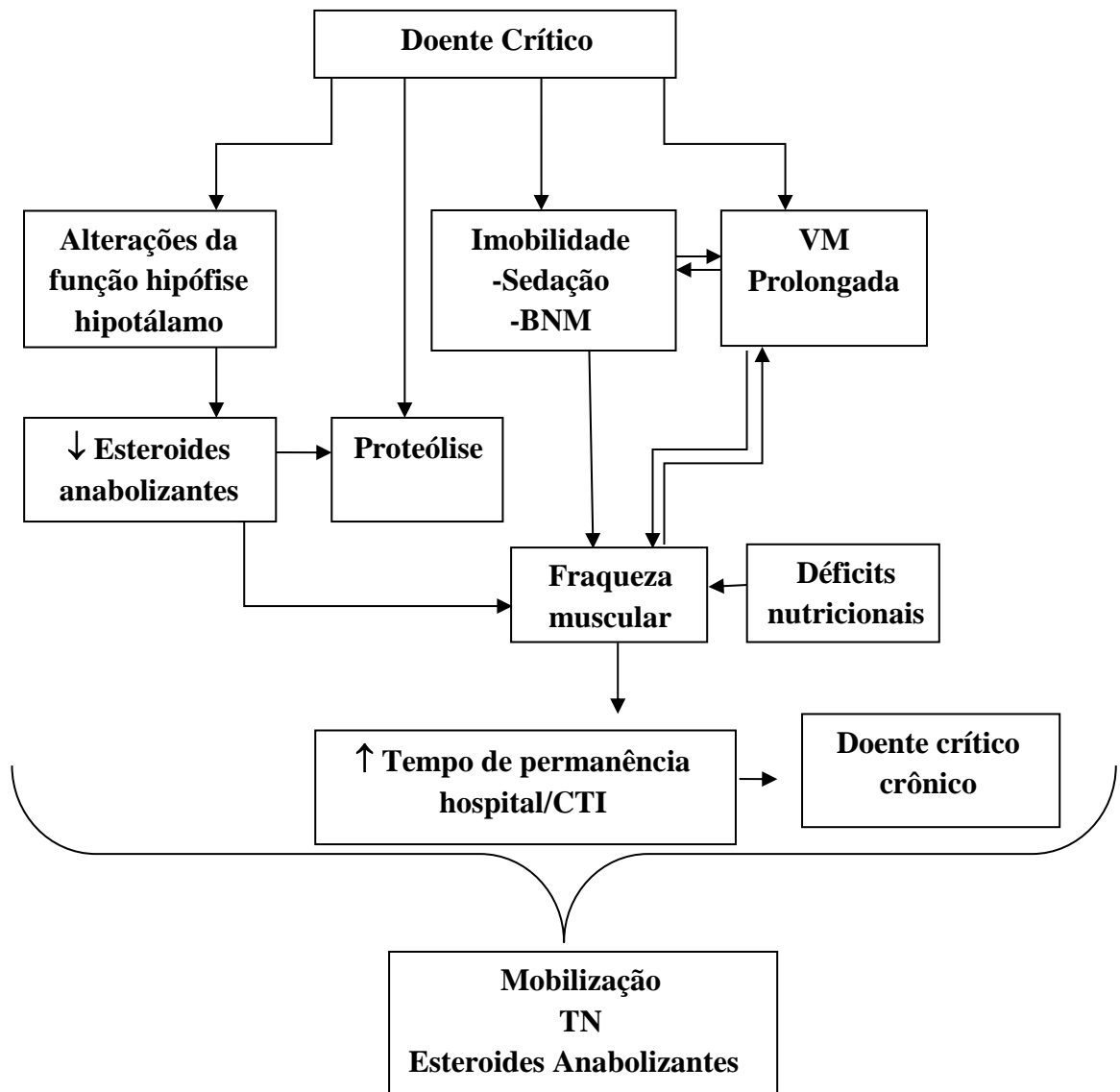
A ação da nandrolona sobre o balanço nitrogenado foi avaliado em um estudo duplo cego realizado com pacientes politrauma. Houve efeito significativo do esteroide anabolizante na diminuição do balanço nitrogenado negativo e na excreção de 3-metil-histidina. No grupo intervenção observou-se aumento significativo da concentração do aminoácido plasmático total, redução das perdas renais de aminoácidos e da excreção cumulativa de nitrogênio durante um período de 10 dias.<sup>48</sup>

Em ensaio clínico randomizado utilizando a oxandrolona em 45 pacientes queimados durante o período de recuperação aguda das queimaduras, foi comparado o grupo controle - que recebeu terapia nutricional e reabilitação motora - com o grupo intervenção - que além dessas medidas recebeu o incremento do esteroide anabolizante. Os pacientes que recebem oxandrolona recuperaram peso mais rapidamente do que aqueles do grupo controle, com um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de 1,5kg (1,38-1,62kg) versus 0,7kg a 0,62-0,78 em quatro semanas. A massa corporal magra no momento da alta foi maior naqueles que receberam oxandrolona (76% [74,37-77,63%] versus 71% [69,75-72,25%];  $p < 0,05$ ).<sup>8</sup>

Outrossim, a revisão sistemática com metanálise realizada por Real et al. investigou a utilização de oxandrolona em adultos com queimaduras graves, mostrou que o uso da intervenção com o esteroide anabolizante apresenta benefícios significativos quando comparado ao controle (placebo ou não). Observou-se menor perda de massa corporal e de nitrogênio, além de redução do tempo de cicatrização da área lesada. O estudo sugere a elaboração de protocolo de utilização do esteroide anabolizante em centros que tratam esses pacientes visando reduzir o tempo de recuperação e reabilitação, o que sua vez pode gerar benefícios para o paciente e minimizar os custos ao sistema de saúde.<sup>9</sup>

### 3 MARCO CONCEITUAL

A figura abaixo contextualiza o cenário do DC e os principais fatores envolvidos na evolução para o quadro crônico. Conforme demonstrado, a redução dos hormônios anabolizantes, associados à presença de imobilidade e uso de VM promovem o prejuízo muscular dos pacientes. No doente crítico a VM, a imobilidade e a fraqueza apresentam uma relação de causa-efeito. Estratégias terapêuticas como adequação da TN, mobilização precoce e emprego de EA visam amenizar a evolução da DCC.



**Figura 3.** Marco conceitual da intervenção anabolizante em pacientes críticos crônicos  
BNM= Bloqueador Neuromuscular; VM= Ventilação mecânica; CTI= Centro de Terapia Intensiva.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

A elaboração dessa pesquisa justifica-se diante da ausência de literatura que descreva intervenções utilizando esteroides anabolizantes em pacientes críticos crônicos adultos sob VM prolongada. Apesar de seu uso empírico na realidade de CTIs, não foi possível a obtenção, a partir de dados pré-existentes, de doses indicadas, tempo de intervenção, efeitos prováveis sobre o desfecho, potenciais efeitos adversos, organização da intervenção e manutenção dos participantes na pesquisa, bem como o custo e amostragem adequada. Este estudo piloto de ensaio clínico controlado randomizado do emprego de testosterona em pacientes críticos crônicos em ventilação mecânica prolongada tem como principal intenção a avaliação da viabilidade da aplicação de estratégia anabólica aditiva ao tratamento padrão em DCC sob VM para realização de posterior ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

Analisar a viabilidade da aplicação de estratégia anabólica (cipionato de testosterona) como terapêutica aditiva no manejo de pacientes críticos crônicos adultos sob ventilação mecânica prolongada internados no Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS

### **5.2 Objetivos secundários**

- Apresentar as características clínicas dos pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada incluídos no estudo e identificar os níveis séricos de testosterona desses;
- Investigar a relação do uso de esteroide anabolizante com tempo de ventilação mecânica, alta do CTI e hospital;
- Avaliar possíveis efeitos da droga no perfil muscular;
- Analisar o surgimento de paraefeitos do uso da droga nestes pacientes;

### **5.3 HIPOTHESES**

- Os pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica apresentam déficits nos níveis de testosterona sérica;
- A associação do esteroide anabolizante ao tratamento convencional com terapia nutricional e fisioterapia motora apresenta melhores desfechos em relação ao desmame da ventilação mecânica e tempo de permanência no CTI e hospital;

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. 2015 Dec;45(12):1341-9.
2. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med* 2014 Apr 370:1626-35.
3. Berger D, Bloechlinger S, Haehling S, Doehner W, Takala J, Z'Graggen WJ et al. J of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016 Mar 10; 1002/jcsm.12108.
4. White AC. Long-Term Mechanical Ventilation: Management Strategies. *Respir Care*. 2012 Jun;57(6):889-97
5. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 30;1:CD006832.
6. Seron-Arbeloa C, Zamora-Elson M, Labarta-Monzon L, Mallor-Bonet T. Enteral Nutrition in Critical Care. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2013 Dec;5(1):1.11.
7. Sardar P, Jha A, Roy D, Majumdar U, Guha P, Roy S, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials*. 2010;11(4):220-9.
8. Demling RH, DeSanti L. Oxandrolone induced lean mass gain during recovery from severe burns is maintained after discontinuation of the anabolic steroid. *Burns*. 2003 Dec;29(8):793-7.
9. Real Daniel Sundfeld Spiga, Reis Rodrigo Pacheco, Piccolo Monica Sarto, Okamoto Regina H., Gragnani Alfredo, Ferreira Lydia M.. Oxandrolone use in adult burn patients. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cir. Bras*. [Internet]. 2014; 29 (Supl3 ): 68-76.
10. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *CritCare Med*. 2016. Jun;44(6):1198-205.
11. Loss Sergio Henrique, Nunes Diego Silva Leite, Franzosi Oellen Stuani,

Salazar Gabriela Soranço, Teixeira Cassiano, Vieira Silvia Regina Rios.  
Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas?. Rev. bras. ter.  
intensiva [Internet]. 2017 Mar; 29(1): 87-95.

12. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012 Jun;57(6):848-56; discussion 56-8. PubMed PMID: 22663962. Epub 2012/06/06. eng.
13. Mensah K, Jankowski S. Care of the critically ill patient. *Surgery - Oxford International Edition*. 2012; 27(5):207-11.
14. Clark PA, Lettieri CJ. Clinical model for predicting prolonged mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2013;28(5):880.e1-7. 2013).
15. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015;43(2):282-7.
16. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras TerIntensiva*. 2015;27(1):26-35.
17. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 3(7):544-53.
18. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1341-9.
19. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
20. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *Febs j*. 2013;280(17):4294-314.
21. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2014;9(1):101-10.
22. Abellan van Kan G, Houles M, Vellas B. Identifying sarcopenia.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(5):436-41.

23. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364-71.
24. Jonkman AH, Jansen D, Heunks LM. Novel insights in ICU-acquired respiratory muscle dysfunction: implications for clinical care. *Crit Care*. 2017;21(1):64.
25. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120.
26. Bunnell A, Ney J, Gellhorn A, Hough CL. Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):701-8.
27. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015;19Suppl 3:S6.
28. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1080-8.
29. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):642-9.
30. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2627-30.
31. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):60-8.
32. Alvarez-Hernandez J, Planas Vila M, Leon-Sanz M, Garcia de Lorenzo A, Celaya-Perez S, Garcia-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition



in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1049-59.

33. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *ClinNutr.* 2017;36(1):49-64.
34. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016;40(2):159-211.
35. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *ClinNutr.* 2017;36(1):49-64.
36. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2001;15(4):405-19.
37. Spratt DI. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2001;15(4):479-94.
38. Al-Tarrah K, Moiemmen N, Lord JM. The influence of sex steroid hormones on the response to trauma and burn injury. *Burns Trauma.* 2017;5:29.
39. Akbas T, Deyneli O, Sonmez FT, Akalin S. The pituitary-gonadal-thyroid and lactotroph axes in critically ill patients. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):305-12.
40. Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2014 Jan 10;9(1):e84855.
41. Herrejón A, Palop J, Inchaurreaga I, López A, Bañuls C, Hernández A, et al. Low doses of megestrol acetate increase weight and improve nutrition status in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and weight loss. *Med. clín* 2011 sept; 137(5): 193-198.

42. Burdet L, Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1800-6.
43. Villaça DS; Lerario MC; Dal Corso S; Neder JA. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease using ergogenic aids. *J Bras Pneumol*. 2005 Mar; 32(1):66-74.
44. Gea J, Martínez-Llorens J, Ausín P. Skeletal muscle dysfunction in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2009;45Suppl 4:36-41.
45. Gamrin L, Essén P, Hultman E, McNurlan MA, Garlick PJ, Wernerman J. Protein-sparing effect in skeletal muscle of growth hormone treatment in critically ill patients. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):577-86.
46. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, CarbonellSanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(3):Cd004310.
47. Franz F. Efeitos do esteroide anabolizante associado à fisioterapia no desmame da ventilação mecânica em crianças. [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança; 2011.
48. Hausmann DF, Nutz V, Rommelsheim K, Caspari R, Mosebach KO. Anabolic steroids in polytrauma patients. Influence on renal nitrogen and amino acid losses: a double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(2):111-4.

## 7 ARTIGO

### **Uso de esteroides anabolizantes em pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada: estudo randomizado**

Use of anabolic steroids in critically ill patients under prolonged mechanical ventilation: a randomized trial

Sara Cardoso da Rosa<sup>1</sup>, Milena Artifon<sup>1</sup>, Ana Carolina Peçanha Antonio<sup>2</sup>, Silvia Regina Rios Vieira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Terapia Intensiva Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor para correspondência: Silvia Regina Rios Vieira, Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2.385, Zip code: 90035-903 - Porto Alegre (RS), Brazil, E-mail: [svieira@terra.com.br](mailto:svieira@terra.com.br)

**Instituição:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Financiamento:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Running title:** Anabolizantes em pacientes críticos em ventilação mecânica

**Cover title:** Anabolizantes em pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada: estudo randomizado

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a viabilidade do uso de esteroides anabolizantes em pacientes críticos crônicos adultos sob ventilação mecânica prolongada. **Métodos:** Estudo piloto de ensaio clínico controlado randomizado não cegado do uso de esteroide anabolizante (cipionato de testosterona) em pacientes críticos crônicos adultos com ventilação mecânica prolongada (maior que 14 dias). **Resultados:** Amostra de 22 pacientes, 10 receberam o esteroide anabolizante e 12 controle. O estudo mostrou viabilidade de aplicação de estratégia anabólica no doente crítico crônico. Entre os grupos não houve diferenças no tempo de ventilação mecânica e permanência em CTI/hospital. Os pacientes apresentaram deficiência muscular e valores reduzidos de testosterona. Não houveram intercorrências relacionadas ao uso do anabolizante. **Conclusão:** Apesar de não terem sido demonstradas diferenças nos desfechos investigados também não houve intercorrências relacionadas ao uso da droga, a presença de disfunção muscular foi evidente em todos os pacientes estudados, o que reforça a importância do empenho para a continuidade da busca por estratégias que amenizem o prolongamento da permanência do paciente na ventilação mecânica e suas consequências.

**Palavras-chave:** Doente crítico, esteroides anabolizantes, fraqueza muscular, ventilação mecânica, unidade de terapia intensiva, testosterona

**Key words:** Critically ill, anabolic steroids, muscle weakness, mechanical ventilation, intensive care unit, testosterone

## INTRODUÇÃO

Os doentes críticos apresentam inúmeras causas para a perda de massa muscular, podendo ser destacadas a patologia neuromuscular pré-existente, polineuropatia e miopatia, uso de fármacos como os corticosteroides e agentes bloqueadores neuromusculares (BNM) e o catabolismo induzido pela sepse. As principais alterações fisiopatológicas são a atrofia muscular por desuso e as mudanças microestruturais, incluindo a redução da síntese de proteínas, o aumento da proteólise e o estresse oxidativo, possivelmente ligados à disfunção mitocondrial.<sup>1</sup>

A consequência da fraqueza muscular é o prolongamento do período de desmame da ventilação mecânica (VM) e da permanência desses pacientes no Centro de Terapia Intensiva (CTI), sendo a disfunção diafragmática induzida por ventilação mecânica prolongada (VMP) uma das principais causas de progressão para a doença crítica crônica (DCC).<sup>2,3</sup>

A perda de massa corporal magra pode estar associada com o desequilíbrio comum entre os hormônios catabólicos e anabólicos.<sup>4, 5, 6</sup> Os baixos níveis séricos de testosterona podem ser observados em estados de intenso catabolismo como inapetência, fase pós-operatória, infarto agudo do miocárdio, queimadura, estresse psicológico e físico e DCC.<sup>7</sup>

Especula-se que terapias hormonais possam exercer papel adjunto na reabilitação física de pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica. Nesse contexto, o uso de esteroide anabolizante (EA) é considerado como uma das estratégias que visa prevenir o hipercatabolismo proteico associado à resposta inflamatória sistêmica, com o intuito de promover anabolismo durante a fase de reabilitação e recuperação dos pacientes.<sup>6</sup>

A revisão sistemática de Pan et al. reuniu os achados de oito ensaios clínicos

randomizados sobre o emprego de esteroides anabolizantes em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e concluiu que os efeitos benéficos de tal intervenção são inegáveis, observando ganho consistente de peso e melhora em índices respiratórios funcionais<sup>8</sup>. Outros estudos observacionais nesta população de indivíduos portadores de insuficiência respiratória crônica também corroboram com esses resultados, entretanto todos carecem de seguimento em longo prazo.<sup>9, 10, 11, 12, 13</sup>

Alguns ensaios clínicos randomizados também documentam melhores desfechos clínicos e vantagens no perfil muscular de pacientes portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com caquexia e em pacientes queimados que receberam intervenção com anabolizantes.<sup>14,15</sup>

Muito embora comumente empregado como último recurso na tentativa de acelerar o desmame de VM de DCC, de forma empírica, a literatura carece completamente de qualquer publicação relatando efeitos de EA nestes indivíduos.<sup>16</sup>

Assim, considerando os efeitos documentados dos EA nos desfechos clínicos de pacientes com DPOC, queimados e SIDA, além da escassez de informações sobre o uso desses fármacos em doentes críticos, este estudo piloto tem como objetivo analisar a viabilidade da aplicação de estratégia anabólica como terapêutica aditiva no manejo de DCC adultos sob VMP internados no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS (HCPA).

## **MÉTODOS**

Estudo piloto de ensaio clínico controlado randomizado não cegado, realizado no período de novembro de 2016 a novembro de 2017 no CTI do HCPA. Foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (nº16-0293) e está registrado no ClinicalTrials.gov sob o ID NCT03038919.

## Anabolizantes em pacientes críticos em ventilação mecânica

Foram incluídos DCC maiores de 18 anos de ambos os sexos internados no CTI sob VM contínua via tubo orotraqueal ou traqueostomia com duração maior ou igual a 14 dias. Os critérios de exclusão adotados foram: cuidados paliativos exclusivos, choque refratário com uso de noradrenalina  $>0,3\text{mcg/kg/minuto}$  ou dose equivalente de outro vasopressor, plaquetopenia  $<20.000/\text{mm}^3$  sem plano de transfusão, polineuropatias primárias (tais como *miastenia gravis*, esclerose lateral amiotrófica, Guillain-barré, porfiria aguda intermitente, traumatismo raquimedular), câncer de próstata, eventos tromboembólicos arteriais ou venosos nos últimos seis meses, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, insuficiência hepática aguda ou crônica agudizada de qualquer natureza e hipersensibilidade conhecida à fórmula.

O recrutamento dos indivíduos foi realizado pela médica intensivista colaboradora do estudo (ACPA). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelo familiar responsável.

Os pacientes foram acompanhados até o desmame ventilatório ou, quando possível, por no máximo oito semanas de permanência em VM. Esse estudo foi composto por um grupo intervenção com esteroide anabolizante e um controle, ambos receberam os tratamentos convencionais do CTI, com sessões de fisioterapia motora a cada turno e terapia nutricional personalizada. Ao tratamento dos pacientes que fizeram parte do grupo intervenção com EA foi adicionado 200mg de cipionato de testosterona intramuscular no dia da inclusão na pesquisa e quinzenalmente por no máximo oito semanas, conforme recomendação do fabricante.<sup>17</sup> O grupo controle não recebeu nenhum tipo de intervenção adicional.

A randomização dos 15 primeiros indivíduos nos grupos de estudo foi realizada por sorteio simples conforme blocos, estratificados segundo o sexo (feminino ou masculino) e presença de diagnóstico de DPOC e SIDA. Os demais pacientes foram

randomizados por minimização<sup>18</sup> de acordo com os blocos citados acima.

Informações prévias à inclusão do paciente no estudo foram coletadas dos prontuários eletrônicos, assim como os dados sobre desfecho de alta do CTI e hospitalar. A coleta de informações sobre características da dieta (terapia nutricional prescrita *versus* administrada) e da fisioterapia motora, peso, uso de sedação, corticoides, insulina e bloqueador neuromuscular foram obtidos nos registros de rotina do CTI.

Todos dos indivíduos da amostra foram avaliados no primeiro dia da inclusão e semanalmente durante a permanência no estudo conforme condições clínicas. Para observação de desfecho muscular foi realizada a documentação da fração de espessamento diafragmático (FED) através de ultrassonografia (US) e da escala Medical Research Council (MRC). Utilizando a avaliação através do modo-M paralelo ao diafragma na linha hemiclavicular direita, aferiu-se a espessura diafragmática na inspiração e na expiração com transdutor de alta frequência (10MHz). A fração de espessamento diafragmático corresponde à diferença de espessura na inspiração e na expiração, dividida pela espessura na expiração, sendo valores considerados normais aqueles entre 1,8 a 3,0mm.<sup>19</sup> A escala MRC considera seis grupos musculares periféricos e atribui pontuação total de que varia de zero a 60, sendo valores menores que 48 considerados como fraqueza muscular.<sup>20</sup> Os pacientes também foram avaliados quanto a presença de *Delirium* através do Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit (CAM ICU) e de sedação pelo Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).

Na inclusão do paciente na pesquisa foram mensurados os níveis séricos de testosterona total, hemograma e leucograma, plaquetas, Proteína C Reativa, creatinofosfoquinase (CPK), exames de perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total e High Density Lipoprotein - HDL), hepático (bilirrubina, alanina aminotransferase - ALT



e aspartato aminotransferase - AST) e renal (ureia e creatinina). O monitoramento dos exames laboratoriais utilizou os valores de referência adotados pela instituição onde a pesquisa foi aplicada. Para os pacientes que permanecessem no estudo as mensurações dos parâmetros bioquímicos relacionados ao uso do EA seriam analisadas quinzenalmente.

O critério definição da amostra considerou o fato de não haver referências prévias sobre os desfechos investigados nesse estudo relacionados ao uso de esteroides anabolizantes em pacientes críticos crônicos em ventilação mecânica prolongada. Por se tratar de um estudo piloto não foi determinada uma amostragem, sendo então considerado o recrutamento do público de pacientes de interesse durante o tempo determinado de um ano (novembro de 2016 a novembro 2017).

As farmácias de possível acesso dos pesquisadores apresentaram restrições na legislação sobre a manipulação do hormônio disponível para essa pesquisa, dessa forma não foi realizado cegamento com placebo. Para as avaliações dos desfechos foram então considerados tempo de VM, de internação no CTI e no hospital e avaliações de perfil muscular.

O financiamento foi feito pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA.

### **Análise estatística**

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão, mediana e variação interquartis. O Teste T foi aplicado para amostras independentes quando a distribuição dos dados foi paramétrica e Teste Mann-Whitney para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e foi utilizado o Teste exato de Fisher. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente sig-

nificativo. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa de computador STATA® 12 (StataCorp LP, Estados Unidos).

## **RESULTADOS**

No período de novembro de 2016 a novembro de 2017 esse estudo piloto identificou 68 potenciais pacientes caracterizados como DCC em VMP. Os motivos das exclusões foram descritos no fluxograma (Figura 1). Fizeram parte da amostra 22 pacientes, sendo que 12 indivíduos foram alocados no grupo controle e 10 no grupo intervenção.

Os 22 pacientes que compõe a amostra foram analisados. Durante a permanência dos indivíduos na pesquisa não houve exclusões por intercorrências clínicas relacionadas ao estudo ou por alterações nos exames de monitoramento. A tabela 1 apresenta os dados da linha de base da amostra no que se refere à idade, sexo, presença de traqueostomia, escores de gravidade e sedação, motivo da internação e comorbidades associadas, dias de VM, de uso de sedação e de BNM prévios à inclusão no estudo, histórico de uso de corticoide e insulino terapia, além dos níveis séricos de testosterona total. Essa tabela caracteriza o perfil da amostra DCC sob VMP com potencial para intervenção anabólica.

Os resultados da linha de base de mensuração de testosterona total nos dois grupos de pacientes apresentaram-se baixos, contudo o grupo controle apresentou valores significativamente mais baixos ( $p=0,0066$ ) do hormônio. Além disso, o grupo controle apresentou valores de SAPS mais altos que o grupo intervenção ( $p=0,045$ ).

Conforme a tabela 2, na inclusão do paciente no estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para valores de adequação de calorias ( $p=0,60$ ) e proteína ( $p=0,27$ ), fato que se repete na segunda avaliação dos pacientes que

permaneceram no estudo.

A tabela 3 apresenta os dias de permanência dos pacientes no estudo, no CTI e em VM, além do número de pacientes que tiveram alta do CTI e do hospital. É possível observar que não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p=0,77$ ) em relação ao tempo de permanência dos pacientes no estudo, ou seja, a mediana de dias que os indivíduos foram acompanhados enquanto estavam em VM. Os dados apresentados também apontam que não houve diferença significativa ( $p>0,05$ ) entre o grupo intervenção anabólica e controle quanto à duração da VM e total de dias de permanência no CTI. Ademais, entre os grupos, não houve diferença no número de paciente com alta do CTI e alta hospitalar.

Dois indivíduos do estudo (grupo controle) não apresentaram todos os valores de desfecho, pois até o momento das análises um deles encontrava-se na sua segunda semana de acompanhamento e o outro mantinha-se em internação hospitalar.

No acompanhamento foi possível obter dados da segunda avaliação de apenas seis indivíduos de cada grupo que completaram a primeira semana de permanência no estudo. Conforme a limitação das informações, para as análises de desfecho muscular foram considerados os dados da linha de base comparados à segunda avaliação. Aos pacientes sem os valores do final da primeira semana, por terem saído do estudo antes desses dados serem coletados (morte ou alta), foram imputados os valores conforme a primeira coleta. Os resultados da escala MRC e da FED são apresentados na tabela 4 e mostram que não foram observadas diferenças significativas no MRC e FED intergrupos na linha de base e também entre a primeira e segunda medida intragrupo.

No monitoramento dos exames bioquímicos relacionados aos possíveis efeitos colaterais atribuídos a intervenção com esteroides anabolizantes não foram observadas alterações significativas de Proteína C Reativa, CPK, exames de perfil lipídico

(triglicerídeos, colesterol total e HDL), hepático (bilirrubina, ALT e AST) e renal (ureia e creatinina).

## **DISCUSSÃO**

Esse estudo piloto demonstra que é viável a aplicação da proposta aditiva ao tratamento padrão dos DCC em VMP a partir do uso de EA. De acordo com os resultados obtidos nessa pesquisa foi possível identificar o perfil dos DCC potenciais para a intervenção anabólica. As análises realizadas a partir da presente pesquisa não foram capazes de demonstrar que o uso de EA promove diferenças significativas no desfecho da VM, alta do CTI e hospital e no perfil muscular desses pacientes. Apesar de não ter apresentado vantagens nos indivíduos dessa amostra, a intervenção também não apresentou efeitos colaterais observados através dos exames de monitoramento.

Devido a presença de critérios de inclusão e exclusão bastante conservadores, que previam estabilidade do paciente, esse estudo captou indivíduos com tempo de ventilação mecânica além dos 14 dias previstos, estabelecendo uma amostra aproximada do conceito adotado na maioria dos estudos com esse público, que define 21 dias em dependência de ventilador mecânico como determinação de DCC em VMP.<sup>21, 22</sup> A decisão de utilizar os 14 dias de VM como critério de inclusão pretendeu ampliar a possibilidade de captação de pacientes, pois como bem visto no resultado de dias de permanência no estudo, após os 21 dias os pacientes permanecem por curto período de tempo em VM, evoluindo para alta ou óbito, dessa forma utilizar o critério de inclusão mais tardio poderia acentuar a baixa taxa de alocação dos pacientes no estudo.

Na amostra estudada não foram encontradas diferenças no desfecho de alta do CTI ou hospitalar entre o grupo que recebeu a intervenção anabólica e o grupo controle. Com relação ao SAPS, foi identificado no presente estudo piloto que o grupo controle

apresentou pontuação significativamente maior do que no grupo intervenção, além disso, os valores de testosterona do grupo controle apresentaram-se mais baixos. Atribuímos essa diferença entre os grupos à ocasionalidade, visto que para os demais dados da linha de base não houve diferença significativa. Conforme o estudo de Sharshar et al. que avaliou os níveis dos principais hormônios catabólicos nos doentes críticos com no mínimo sete dias de VM ( $10 \pm 8-14$ ), os autores identificaram que os pacientes não sobreviventes apresentaram SAPS maior ( $p < 0,007$ ) em relação ao sobreviventes, mas não foi encontrada diferença significativa dos níveis de testosterona.<sup>23</sup>

A amostra de participantes desse estudo apresentou níveis reduzidos de testosterona na linha de base, que conforme Spratt é um fato previsto no paciente crítico devido à mudanças na fisiologia hipotálamo-pituitária-gonadal.<sup>24</sup> Estudo que compara homens saudáveis com valores de testosterona total de  $3,4 \text{ ng/mL}$  ( $2,3-5,3$ ) com pacientes graves com  $1,3 \text{ ng/mL}$  ( $0,9-2,4$ ) apontou que 80% dos indivíduos apresentaram déficits desse hormônio já no primeiro dia de internação no CTI ( $p < 0,01$ ). Conforme as mensurações realizadas no quinto ( $0,4 \pm 0,2-0,8$ ) e no décimo ( $0,6 \pm 0,2-0,8$ ) dia de estadia na terapia intensiva foi possível observar que os valores tiveram maior redução.<sup>25</sup>

Na amostra analisada observou-se que VM foi prolongada tanto no grupo intervenção (mediana de 24 dias) como no controle (mediana de 27 dias). Esses achados corroboram com a pesquisa de Clark et al., que também utilizou como critério de definição do DCC o tempo maior de 14 dias em VM. Os autores identificaram a necessidade de VMP em 31,3% da coorte, sendo a média de dias de dependência ventilatória de  $25,3 (\pm 12,4)$  dias. Eles ainda mostraram que uma pontuação de SAPS maior do que 48 pontos está correlacionada à predisposição a VMP nos pacientes de

CTI, fato que foi observado em ambos os grupos do presente estudo<sup>26</sup>.

Quanto ao suporte assistencial padrão do CTI é importante destacar que, conforme o protocolo institucional, os pacientes alocados nos dois grupos foram atendidos em relação à assistência de fisioterapia motora e TN personalizada. Nos pacientes de CTI as metas mínimas recomendadas são de 25Kcal/kg/dia e 1,2 a 2,0g de proteína/Kg/dia<sup>27,28</sup>, na amostra do presente estudo observou-se adequação maior de 80% da oferta de calorias e proteínas, contudo, não houve diferenças nos desfechos entre os grupos. A proposta de associação da terapia nutricional à EA foi aplicada à pacientes idosos desnutridos acompanhados durante um ano. No estudo a TN com suplemento nutricional acrescida do uso de testosterona promoveu menor tempo de internação hospitalar ou reinternações quando comparados aos grupos sem intervenção ou com uso de testosterona ou TN isolados.<sup>29</sup>

Os resultados obtidos nas avaliações de perfil muscular dos pacientes desse estudo piloto reforçam o fato que os DCC apresentam comprometimento muscular, pois tanto os valores de MRC quanto os de fração de espessamento apresentaram-se baixos na primeira e segunda mensuração, sem diferença entre os grupos. Essa disfunção muscular está relacionada aos desfechos do pacientes em CTI, conforme visto no estudo de Zhihua Lu et al., que avaliou a FED em indivíduos graves com média de 11±5 dias de VM e histórico de falhas de desmame. Os autores identificaram que pacientes com disfunção diafragmática apresentavam acréscimo nas horas de permanência em ventilação mecânica (293,4 ± 194,8 *versus* 145,1 ± 101,3 h, p=0,02) e dias na UTI (29,2 ± 11,4 *versus* 22,4 ± 7,7 d, p= 0,03) quando comparados aos indivíduos sem disfunção diafragmática. Lu Z et al. utilizou a ultrassonografia em Modo M para definir disfunção diafragmática (DD), e também identificou tempo de desmame mais longo (mediana 401 *versus* 90 horas, p<0,01) e maior tempo de VM total (576 *versus* 203 horas, p<0,01) em

pacientes com DD comparados aos sem DD.<sup>30</sup>

Conforme o acompanhamento clínico e laboratorial dos indivíduos da amostra, não foram identificadas intercorrências relacionadas ao estabelecimento do tratamento anabólico nesse grupo de pacientes. De acordo com a tabela 3, os desfechos de alta do CTI e hospital não diferiram entre os grupos, apontando que não houve diferença significativa entre os pacientes que sobreviveram ou foram a óbito. A pesquisa de Franz que investigou o uso de anabolizante no protocolo de desmame de crianças em VM não identificou associação do uso de EA com aumento de mortalidade<sup>31</sup>.

Os pontos fortes a serem destacados nesse estudo estão relacionados ao pioneirismo da intervenção anabólica em pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada. Apesar de desafiadora, a execução desse estudo piloto configurado como ensaio clínico randomizado buscou caracterizar de forma estruturada a utilização de uma intervenção aditiva ao tratamento do DCC.

As principais limitações observadas nesse estudo estão relacionadas às características inerentes ao perfil heterogêneo do doente crítico crônico, que conforme visto na amostra compromete o seguimento pelo tempo previsto no estudo. A intenção desse trabalho foi identificar a viabilidade de uso de EA em DCC e caracterizar os pacientes potenciais para uso, sendo que, nesse primeiro momento, não foram estabelecidas doses diferenciadas conforme o sexo dos pacientes e a dose dependente. Devido às restrições na legislação sobre manipulação de hormônios nos laboratórios de acesso foi inviabilizada a realização de cegamento com placebo. Não foi possível identificar se a opção pela droga utilizada foi a melhor, o fato é que a determinação do uso foi definida a partir da possibilidade de fornecimento pela fonte financiadora. Ademais, em razão da limitação do financiamento e o tempo hábil para execução da pesquisa o número de pacientes foi limitado a uma amostra pequena.

## CONCLUSÃO

Este estudo piloto demonstrou que é viável a aplicação de esteroides anabolizantes como terapêutica aditiva em DCC sob VMP e que esses pacientes tiveram valores reduzidos de testosterona. Nessa amostra, apesar de não terem sido demonstradas diferenças de duração da VM, alta do CTI e hospitalar entre os grupos, também não houve intercorrências relacionadas ao uso da droga. Além disso, a presença de disfunção muscular foi evidente em todos os pacientes estudados, o que reforça a importância do empenho para a continuidade da busca por estratégias que amenizem o prolongamento da permanência do paciente na ventilação mecânica e suas consequências.

Conforme a viabilidade do uso de esteroides anabolizantes em DCC identificada nessa pesquisa a equipe tem interesse em adequar o protocolo de aplicação e acompanhamento dos pacientes, principalmente em relação à diferenciação conforme o sexo, além de ampliar o tempo de coletas para que seja possível a obtenção de uma amostra maior através da execução de um ensaio clínico randomizado multicêntrico.



## REFERÊNCIAS

1. Berger D, Bloechlinger S, Haehling S, Doehner W, Takala J, Z'Graggen WJ et al. J of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016 Mar 10; 1002/jcsm.12108.
2. Mensah K, Jankowski S. Care of the critically ill patient. Surgery - Oxford International Edition. 2012; 27(5):207-11.
3. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. 2015 Dec;45(12):1341-9.
4. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 30;1:CD006832.
5. Seron-Arbeloa C, Zamora-Elson M, Labarta-Monzon L, Mallor-Bonet T. Enteral Nutrition in Critical Care. Journal of Clinical Medicine Research. 2013 Dec;5(1):1-11.
6. White AC. Long-Term Mechanical Ventilation: Management Strategies. Respir Care. 2012 Jun;57(6):889-97
7. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. Best Pract Res ClinEndocrinolMetab. 2001;15(4):405-19.
8. Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One. 2014 Jan 10;9(1):e84855.
9. Burdet L, Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 1997

Dec;156(6):1800-6.

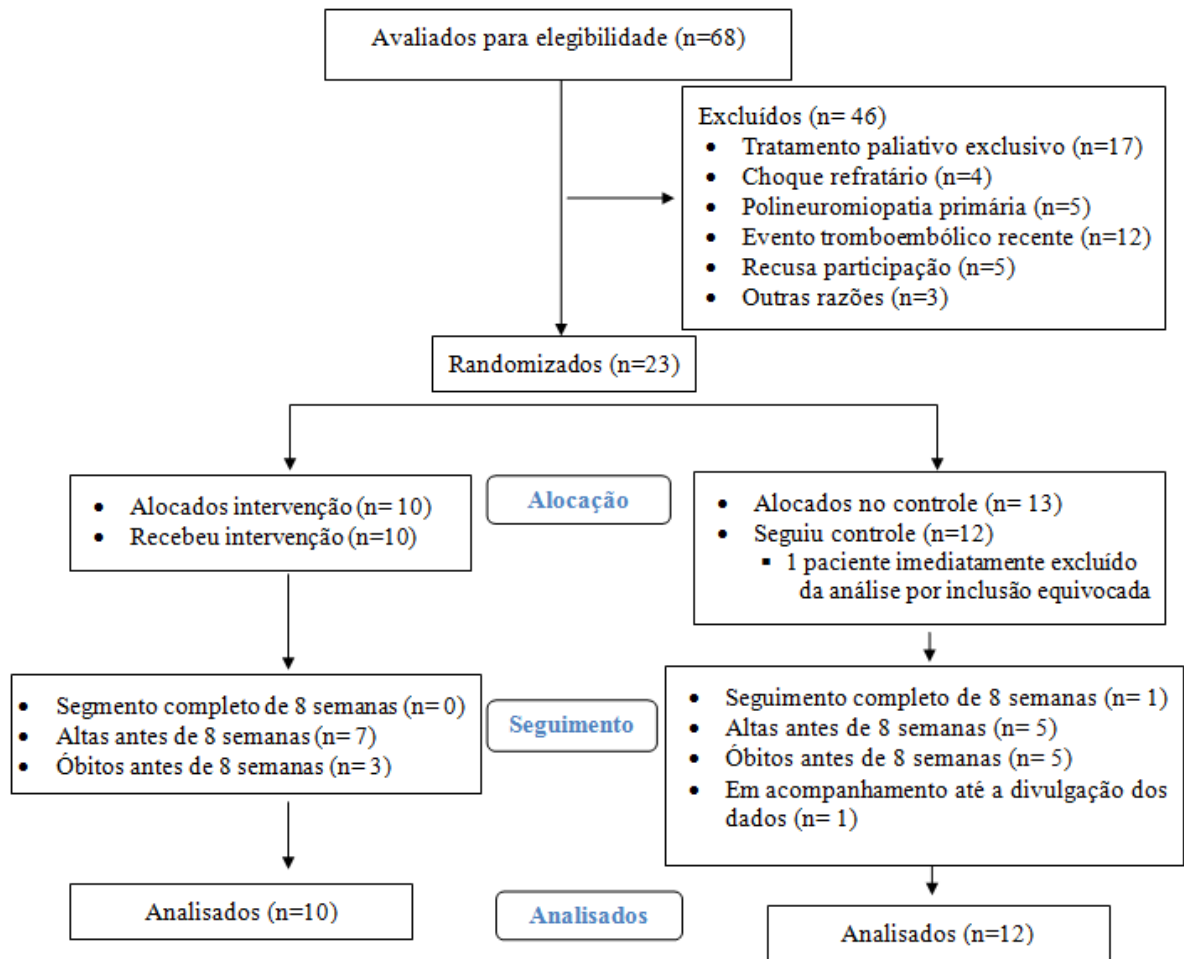
10. Villaça DS; Lerario MC; Dal Corso S; Neder JA. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease using ergogenic aids. *J Bras Pneumol.* 2005 Mar; 32(1):66-74.
11. Gea J, Martínez-Llorens J, Ausín P. Skeletal muscle dysfunction in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 4:36-41.
12. Herrejón A, Palop J, Inchaurreaga I, López A, Bañuls C, Hernández A, et al. Low doses of megestrol acetate increase weight and improve nutrition status in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and weight loss. *Med. clín* 2011 sept; 137(5): 193-198.
13. Marini JJ, Vincent JL, Wischmeyer P, Singer M, Gattinoni L, Ince C, Gan T J. Our favorite unproven ideas for future critical care. *Critical Care.* 2013;17:S9.
14. Demling RH, DeSanti L. Oxandrolone induced lean mass gain during recovery from severe burns is maintained after discontinuation of the anabolic steroid. *Burns.* 2003 Dec;29(8):793-7.
15. Real Daniel Sundfeld Spiga, Reis Rodrigo Pacheco, Piccolo Monica Sarto, Okamoto Regina H., Gragnani Alfredo, Ferreira Lydia M.. Oxandrolone use in adult burn patients. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2014; 29 (Suppl3 ): 68-76.
16. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *CritCare Med.* 2016. Jun;44(6):1198-205.
17. Deposteron. Hortolândia: EMS S/A; 2013.

18. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-94.
19. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):801-10.
20. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Muscle strength assessment in critically ill patients with handheld dynamometry: an investigation of reliability, minimal detectable change, and time to peak force generation. *J Crit Care.* 2013;28(1):77-86.
21. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care.* 2012 Jun;57(6):848-56; discussion 56-8. PubMed PMID: 22663962. Epub 2012/06/06. eng.
22. Loss Sergio Henrique, Nunes Diego Silva Leite, Franzosi Oellen Stuardi, Salazar Gabriela Soranço, Teixeira Cassiano, Vieira Silvia Regina Rios. Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas?. *Rev. bras. ter. intensiva [Internet].* 2017 Mar; 29(1): 87-95.2017).
23. Sharshar T, Bastuji-Garin S, De Jonghe B, Stevens RD, Polito A, Maxime V, et al. Hormonal status and ICU-acquired paresis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1318-26.
24. Spratt DI. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2001;15(4):479-94.
25. Akbas T, Deyneli O, Sonmez FT, Akalin S. The pituitary-gonadal-thyroid and

- lactotroph axes in critically ill patients. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):305-12.
26. Clark PA, Lettieri CJ. Clinical model for predicting prolonged mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2013;28(5):880.e1-7. 2013).
27. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016;40(2):159-211.
28. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
29. Chapman IM, Visvanathan R, Hammond AJ, Morley JE, Field JB, Tai K, et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):880-9
30. Lu Z, Xu Q, Yuan Y, Zhang G, Guo F, Ge H. Diaphragmatic Dysfunction Is Characterized by Increased Duration of Mechanical Ventilation in Subjects With Prolonged Weaning. *Respir Care.* 2016;61(10):1316-22.
31. Franz F. Efeitos do esteroide anabolizante associado à fisioterapia no desmame da ventilação mecânica em crianças. [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança; 2011.

**TABELAS E FIGURAS (ARTIGO)**

**FIGURA 1** – Fluxograma de recrutamento dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora (2017)

**Tabela 1** - Caracterização da amostra

<b>Características dos pacientes</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>p valor</b>
<b>(N =22)</b>	<b>(n=10)</b>	<b>(n=12)</b>	
Idade (Anos)	51,9 ( $\pm$ 8,76)	45,5 ( $\pm$ 23,78)	0,43
Sexo Masculino	7	6	0,41
Traqueostomizados antes da inclusão	2	3	1,0
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) internação CTI	24,92 ( $\pm$ 3,32)	22,85( $\pm$ 3,94)	0,20
SAPS 3	63,2 ( $\pm$ 13,03)	77,48 ( $\pm$ 17)	0,045
CAM ICU			
<i>Negativo</i>	5	5	1,0
Motivo da admissão no CTI			0,94
<i>Sepse respiratória</i>	4	6	
<i>Sepse não respiratória</i>	1	0	
<i>Afecções neurológicas</i>	1	2	
<i>Pós-operatório</i>	2	3	
<i>Outros</i>	2	1	
Comorbidades			
<i>DPOC</i>	2	1	0,57
<i>SIDA</i>	2	4	0,65
<i>DM</i>	5	2	0,17
<i>HAS</i>	6	4	0,39
<i>Câncer</i>	1	3	0,39
Outras comorbidades	3	4	1,0
Dias de VM prévio a inclusão	21,8 ( $\pm$ 9,13)	20,67( $\pm$ 4,85)	0,71

### Anabolizantes em pacientes críticos em ventilação mecânica

Número de dias de uso de BNM	2(2-3)	5,5(1-7)	0,55
Número de dias de sedação	17,6 ( $\pm$ 9,7)	16,58 ( $\pm$ 6,88)	0,78
Uso de corticoides	4	8	0,39
Uso de terapia insulínica	3	3	1,0
Nível sérico de testosterona	1,09 (0,31-2,14)	0,10 (0,02-0,40)	0,0066

Os dados são apresentados como mediana (variação interquartis), média  $\pm$  desvio padrão ou números inteiros.

VM=Ventilação mecânica; IMC=Índice de massa corporal; CTI=Centro de Terapia Intensiva; SAPS 3= Simplified Acute Physiology Score; CAM-ICU= Confusion Assessment Method For The Intensive Care Unit; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SIDA= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; DM= Diabetes melito; HAS= Hipertensão Arterial Sistemica; BNM= Bloqueador neuromuscular.

**Tabela 2** - Adequação da dieta nos pacientes críticos crônicos

<b>Adequação da TN</b>	<b>Intervenção (n=10)</b>	<b>Controle (n=12)</b>	<b>p valor</b>
Calorias	88,45% ( $\pm 12,99$ )	85,74% ( $\pm 10,72$ )	0,60
Proteína	93,02% ( $\pm 17,03$ )	85,68% ( $\pm 13,32$ )	0,27

Valores obtidos a partir do percentual de adequação da comparação entre valores de calorias e proteínas prescritos *versus* infundido. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.



**Tabela 3** – Dias de permanência no estudo, no CTI e em VM e de pacientes com alta do CTI e hospital

<b>Desfechos</b>	<b>Intervenção (n=10)</b>	<b>Controle (n=12)</b>	<b>p valor</b>
Dias de permanência no estudo	6,5 (4-11)	5 (2-11)	0,77
Dias de permanência no CTI	25,5 (23-43)	29 (22-46)	0,77
Dias de duração da VM	24 (20-43)	27 (21-31)	0,72
Pacientes com alta CTI	7	6*	0,81
Pacientes com alta hospitalar	7	4	0,41

Os dados são apresentados como mediana (variação interquartis) ou números inteiros.

VM=Ventilação mecânica; CTI=Centro de Terapia Intensiva.

**Tabela 4** – Perfil muscular dos pacientes críticos crônicos

<b>Grupos</b>	<b>MRC 1</b>	<b>p valor *</b>	<b>MRC 2</b>	<b>p valor*</b>	<b>p valor**</b>
Controle	8,5 (0-36)	0,94*	0,5 (0-32)	0,88*	1,0**
Intervenção	1,5 (0-36,5)		2 (0-32)		0,56**
<b>Grupos</b>	<b>FED 1</b>	<b>p valor* 1</b>	<b>FED2</b>	<b>p valor* 2</b>	<b>p valor**2</b>
Controle	0,18 (0,15-0,26)	0,74*	0,18 (0,07-0,21)	0,59*	0,60**
Intervenção	0,18 (0,12-0,25)		0,18 (0,13-0,26)		0,68**

Os dados são apresentados como mediana (variação interquartis).

MRC= Medical Research Council; FED= Fração de espessamento diafragmático;

\*Intergrupos;\*\*Intragrupos.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por si, a realização de pesquisas robustas em pacientes críticos tem inúmeras limitações inerentes à complexidade do tipo de paciente e do ambiente investigados. O presente estudo piloto foi um grande desafio para as pesquisadoras envolvidas, contudo, proporcionou informações importantes sobre pacientes com potencialidade de associação de terapêutica aditiva ao tratamento padrão.

Nessa amostra, apesar de não terem sido demonstradas diferenças de duração da VM, alta do CTI e hospitalar entre os grupos, também não houve intercorrências relacionadas ao uso da droga. Além disso, a presença de disfunção muscular foi evidente em todos os pacientes estudados, o que reforça a importância do empenho para a continuidade da busca por estratégias que amenizem o prolongamento da permanência do paciente na ventilação mecânica e suas consequências.

São necessárias mais pesquisas nesse público para que se identifiquem de fato quais os resultados nos desfechos clínicos de interesse nesses os pacientes. No presente estudo, por conta da amostra pequena e limitação de tempo e financiamento não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, mas é inegável o fato que os dados obtidos nesse estudo sejam de importância para perspectivas futuras e ambições em relação às terapêuticas aditivas no doente crítico crônico.

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos resultados obtidos nesse estudo que caracterizou os pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada com potencialidade para benefício de intervenção com esteroides anabolizantes e da ausência de intercorrências relacionadas ao tratamento aditivo, há interesse em:

- Adequar o protocolo de aplicação e acompanhamento dos pacientes, principalmente em relação à diferenciação conforme o sexo;
- Ampliar o tempo de coletas para que seja possível a obtenção de uma amostra maior;
- Execução de um ensaio clínico randomizado multicêntrico.

## 10 ANEXOS E/OU APÊNDICES

**ANEXO I – CONSORT 2010:** Checklist of information to include when reporting randomised trial

Section/ Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	6,7
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1
	2b	Specific objectives or hypotheses	17
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	26,27
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	27
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	27
	4b	Settings and locations where the data were collected	26
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	27
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	27, 28
Outcomes	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	41
	7a	How sample size was determined	29
Sample size	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Not applicable

Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	27, 28
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	27, 28
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	27
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	27
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Not applicable
Blinding	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Not applicable
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	29, 30
Statistical methods	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Not applicable
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	41
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	41
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	41
	14b	Why the trial ended or was stopped	41

Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	42, 43
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	41
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	30
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Not applicable
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Not applicable
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	30, 31
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	35
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	35
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	33, 34
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	26
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	26
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	29

## ANEXO II – Normas da revista



ISSN 0103-507X *versão  
impresa*  
ISSN 1982-4335 *versão  
online*

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Processo de submissão](#)
- [Envio de manuscritos](#)

#### Escopo e política

A Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI), ISSN 0103-507X, publicada trimestralmente, é a revista científica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). Tem como objetivo publicar pesquisas relevantes, que visem melhorar o cuidado dos pacientes agudamente doentes, por meio da discussão, da distribuição e da promoção de informação baseada em evidências, aos profissionais envolvidos com medicina intensiva. Nela, são publicados artigos de pesquisas, revisões, comentários, relatos de casos e cartas ao editor, em todas essas áreas do conhecimento, relacionadas aos cuidados intensivos do paciente grave.

RBTI endossa todas as recomendações da International Committee of Medical Journal Editors - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, atualizada em Abril de 2010 e disponível em [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html).

Qualquer contribuição a RBTI deve ser original e o manuscrito, ou parte dele, não deve estar em avaliação em qualquer outro periódico. Ainda, os autores não devem submeter um mesmo manuscrito em diferentes idiomas para diferentes periódicos. Os autores devem declarar qualquer potencial publicação que contenha dados ou partes do manuscrito enviado para avaliação do Editor. Os manuscritos enviados a RBTI estão sujeitos a avaliação através de ferramentas para detectar plágio, duplicação ou fraude, e sempre que estas situações forem identificadas, o Editor contatará os autores e suas instituições. Se tais situações forem detectadas, os autores devem preparar-se para uma recusa imediata do manuscrito. Se o Editor não estiver ciente desta situação previamente a publicação, o artigo será retratado na próxima edição da RBTI.



## **Processo de submissão**

Os manuscritos podem ser submetidos em português, inglês ou espanhol. A RBTI é publicada na versão impressa em português e em formato eletrônico em português e inglês.

Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação.

Os artigos submetidos em português (ou espanhol) serão traduzidos para o inglês e os submetidos em inglês serão traduzidos para o português gratuitamente pela revista.

Todos os artigos devem ser submetidos eletronicamente

em: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>

### **Os autores deverão encaminhar à revista:**

***Carta ao editor*** - A carta deve conter uma declaração de que o artigo é inédito, não foi ou não está sendo submetido à publicação em outro periódico. Os autores também devem declarar que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde o mesmo foi realizado (ou o CEP de referência) fornecendo o número de aprovação do mesmo e, caso apropriado, uma declaração de que o consentimento informado foi obtido ou sua não obtenção foi aprovada pelo CEP. Se necessário, durante o processo de revisão, os autores podem ser solicitados e enviar uma cópia da carta de aprovação do CEP.

***Declaração de Conflitos de Interesse***- Os autores devem obter o formulário apropriado (disponível em:

[http://www.rbti.org.br/imagebank/pdf/Disclosure\\_of\\_Potential\\_Conflits.pdf](http://www.rbti.org.br/imagebank/pdf/Disclosure_of_Potential_Conflits.pdf)) e, depois da assinatura pelos autores, anexá-lo durante o processo de submissão. A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.

***Financiamento*** - Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa serão requisitadas durante o processo de submissão bem como na página de rosto do artigo.

**Transferência de direitos autorais e autorização para publicação** - Após aceitação do artigo, uma autorização assinada por todos os autores para publicação e transferência dos direitos autorais à revista deve ser enviada a Revista (disponível em [http://www.rbti.org.br/imagebank/pdf/authors\\_responsability\\_and\\_copyright\\_transfer.pdf](http://www.rbti.org.br/imagebank/pdf/authors_responsability_and_copyright_transfer.pdf)).

**Informação de pacientes** - Para todos os manuscritos que incluem informação ou fotografias clínicas onde os pacientes possam ser identificados individualmente, deve ser enviado termo de consentimento escrito e assinado de cada paciente ou familiar.

### **Processo de revisão**

Todos os artigos submetidos são objeto de cuidadosa revisão. A submissão inicial será inicialmente revisada pela equipe técnica da revista para garantir que a mesma está em acordo com os padrões exigidos pela revista e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais, incluindo os requisitos éticos para experimentos em humanos e animais. Após essa conferência inicial, o artigo poderá ser devolvido aos autores para readequação.

Posteriormente, os manuscritos submetidos para apreciação serão encaminhados ao Editor, que fará uma análise inicial. Aqueles que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados sem processo formal de revisão por pares. O tempo médio para essa resposta é de uma semana.

Após aprovação pelo Editor chefe ou de um dos editores por ele designados, o artigo será encaminhado para avaliação por dois ou mais revisores. Os revisores serão sempre de instituições diferentes da instituição de origem do manuscrito, sendo o anonimato garantido em todo processo editorial. O prazo para a primeira resposta aos autores é de 30 dias apesar de um tempo mais longo ser por vezes necessário. Os editores podem emitir uma das seguintes opiniões: aceite, revisões mínimas, revisões significativas, rejeição com possibilidade de resubmissão ou rejeição. A taxa de aceitação de artigos é atualmente de 30%. Nos últimos 12 meses, o tempo médio entre submissão a primeira decisão foi de 28 dias.

Após o recebimento dos pareceres dos revisores, os autores terão o prazo de 60 dias para submeter a versão com as modificações sugeridas bem como a resposta ponto a ponto para cada um dos revisores. Os autores podem contatar a revista ([rbti.artigos@amib.org.br](mailto:rbti.artigos@amib.org.br)) solicitando extensão desse prazo. Caso essa submissão não ocorra num período de 6 meses o artigo será retirado do banco de dados e uma eventual re-submissão seguirá os trâmites de uma submissão inicial. Após a resubmissão, os editores podem escolher entre enviar o manuscrito novamente para revisão externa ou decidir com base em sua expertise.

As opiniões expressas nos artigos, inclusive as alterações solicitadas pelos revisores, serão de responsabilidade única dos autores.

### **Ética**

Quando relatando estudos em humanos, os autores devem indicar se os procedimentos do estudo estão de acordo com os padrões éticos definidos pelo Comitê responsável por estudos em humanos (institucional ou nacional, se aplicável) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2000. Quando se tratar de estudos em animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e/ou nacionais para cuidados e uso de animais de laboratório foram seguidas. Em qualquer pesquisa, clínica ou experimental, em humanos ou animais, essas informações devem constar da sessão Métodos.

Os preceitos éticos da Revista Brasileira de Terapia Intensiva podem ser encontrados em nosso site (<http://www.rbti.org.br/eticas.asp>).

### **Critérios para autoria**

Somente pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual do artigo devem ser consideradas autoras, de acordo com os critérios:

1. elaborou a ideia inicial e planejou o trabalho ou interpretou os resultados finais OU
2. escreveu o artigo ou revisou sucessivas versões E
3. aprovou a versão final do artigo.

Posições administrativas, coleta de dados e estímulo não são considerados critérios para autoria e, quando cabível, devem constar apenas na sessão de agradecimentos.

## **Preparo dos manuscritos**

Todos os artigos devem incluir:

### **Página título:**

Título completo do artigo

Nomes completos, por extenso, de todos os autores

Afiliação institucional de cada autor (apenas a principal, ou seja, aquela relacionada a instituição onde o trabalho foi produzido).

O endereço completo (incluindo telefone, fax e e-mail) do autor para correspondência.

O nome da instituição que deve ser considerada como responsável pelo envio do artigo.

Fonte financiadora do projeto.

Running title - Deve ser fornecido um título alternativo para o artigo, com no máximo 60 caracteres (com espaços). Esse nome deverá constar no cabeçalho de todas as folhas do artigo.

Título de capa - Nos casos em que o título do artigo tenha mais de 100 caracteres (com espaços), deve ser fornecido um título alternativo, com no máximo 100 caracteres (com espaços) para constar da capa da revista.

### **Resumo e *Abstract***

Resumo: O resumo deve conter no máximo que 250 palavras, evitando-se ao máximo o uso de abreviaturas. Deve ser estruturado com os mesmos capítulos usados no texto principal (Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão) refletindo acuradamente o conteúdo do texto principal. Quando se tratar de artigos de revisão e relatos de casos o resumo não deve ser estruturado. Para Comentários o resumo não deve exceder 100 palavras.

Abstract: O resumo em inglês deverá ser feito apenas para aqueles artigos submetidos nessa língua. Artigos submetidos em português terão seu resumo traduzido para o inglês pela revista.

### **Descritores**

Devem ser fornecidos seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados no MeSH (Medical SubjectHeadings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/mesh>.

## **Texto**

Os artigos devem ser submetidos em arquivo Word®, com letra 12 Times New Roman e espaço duplo, inclusive em tabelas, legendas e referências. Em todas as categorias de artigos, as citações no texto devem ser numéricas, sobrescritas e sequenciais.

## **Artigos originais**

Os artigos originais são aqueles que trazem resultados de pesquisas. Devem ter no máximo 3.500 palavras no texto, descontadas folha de rosto, resumo, tabelas e referências. Artigos com maior número de palavras necessitam ser aprovados pelo editor. O número máximo de autores recomendado é de oito. Caso haja necessidade de incluir mais autores, deve vir acompanhado de justificativa, com explicitação da participação de cada um na produção do mesmo. Artigos originais deverão conter:

*Introdução* - esta sessão deve ser escrita de forma a se dirigir a pesquisadores sem conhecimento específico na área e deve claramente oferecer - e, se possível, ilustrar - a base para a pesquisa e seus objetivos. Relatos de pesquisa clínica devem, sempre que apropriado, incluir um resumo da pesquisa da literatura para indicar porque o estudo foi necessário e o que o estudo visa contribuir para o campo. Esta sessão deve terminar com uma breve declaração do que está sendo relatado no artigo.

*Métodos* - Deve incluir o desenho do estudo, o cenário, o tipo de participantes ou materiais envolvidos, a clara descrição das intervenções e comparações, e o tipo de análise usada, incluindo o poder de cálculo, se apropriados.

*Resultados* - Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica e clara. Os resultados da análise estatística devem incluir, quando apropriado, riscos relativo e absoluto ou reduções de risco, e intervalos de confiança.

*Discussão* - Todos os resultados do trabalho devem ser discutidos e comparados com a literatura pertinente.

*Conclusão* - Deve discorrer claramente as conclusões principais da pesquisa e fornecer uma clara explicação da sua importância e relevância.

*Referências* - devem ser ordenadas por sequência de citação no texto e limitar-se a um máximo 40 referências. Ver abaixo normas para elaboração das referências.

## **Artigos de revisão**

Artigo de revisão é uma descrição compreensiva de certo aspecto de cuidado de saúde

relevante ao escopo da revista. Deve conter não mais que 4.000 palavras (descontadas folha de rosto, resumo, tabelas e referências) e até 50 referências. Devem ser redigidos por autores de reconhecida experiência na área e o número de autores não deve exceder três, salvo justificativa a ser encaminhada a revista. As revisões podem ser sistemáticas ou narrativas. Nas revisões é recomendado haver, também, o capítulo "Métodos" que relaciona as fontes de evidências usadas e as palavras chave usadas para realizar a busca da bibliografia. Revisões sistemáticas da literatura, que contenham estratégia de busca e resultados de forma apropriada, são consideradas artigos originais.

### **Relato de casos**

Relata casos de uma determinada situação médica, especialmente rara, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc., incluindo resumo não estruturado, breve introdução e revisão da literatura, descrição do caso e breve discussão. Deverá ter no máximo 2.000 palavras, com cinco autores e até 10 referências.

### **Comentários**

São artigos de opinião escritos por especialistas e lidos pela comunidade médica em geral. Usualmente são feitos a convite dos editores, contudo, os não solicitados são bem-vindos e serão rotineiramente avaliados para publicação. O objetivo do comentário é destacar algo, expandindo os assuntos destacados, e sugerir a sequência. Qualquer declaração deve ser acompanhada por uma referência, mas prefere-se que a lista de referências não exceda a 15. Para a leitura, as sentenças devem ser curtas e objetivas. Usar subtítulos para dividir o comentário em sessões. Devem ser curtos, com no máximo 800 a 1.000 palavras, excluindo o resumo e as referências. O número de autores não deve exceder dois, salvo justificativa.

### **Cartas ao editor**

Comentários em qualquer artigo publicado na revista, cabendo geralmente uma resposta do autor ou do editor. Não é permitida tréplica. Devem ter no máximo 500 palavras e até cinco referências. O artigo da RBTI ao qual a carta se refere deve ser citado no texto e nas referências. Os autores devem também enviar seus dados de identificação e endereço completo (incluindo telefone, fax e e-mail). Todas as cartas são editadas e enviadas para os autores antes da publicação.

## **Diretrizes**

A Revista publica regularmente as diretrizes e recomendações produzidas tanto pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) quanto pela Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI).

## **Agradecimentos**

Os autores devem usar esta sessão para agradecer financiamentos da pesquisa, ajuda de organismos acadêmicos; de instituições de fomento; de colegas ou outros colaboradores. Os autores devem obter permissão de todos os mencionados nos agradecimentos. Devem ser concisos não excedendo a 4 linhas.

## **Referências**

Devem ser atualizadas contendo, preferencialmente, os trabalhos mais relevantes publicados nos últimos cinco anos, sobre o tema. Não devem conter trabalhos não referidos no texto ou não publicados. As referências deverão ser numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá seguir o formato denominado "*Vancouver Style*", conforme modelos abaixo. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *National Library of Medicine*, disponível em "*List of Journal Indexed in Index Medicus*" no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

### ***Artigos em formato impresso***

Dellinger RP, Vincent JL, Silva E, Townsend S, Bion J, Levy MM. Surviving sepsis in developing countries. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2487-8.

Levy MM, Vincent JL, Jaeschke R, Parker MM, Rivers E, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guideline Clarification. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2490-1.

### ***Artigos em formato eletrônico***

Buerke M, Prondzinsky R. Levosimendan in cardiogenic shock: better than enoximone! *Crit Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2008 Aug 23];36(8):2450-1. Available from:

<http://www.ccmjournal.com/pt/re/ccm/abstract.00003246-200808000-00038.htm>

Hecksher CA, Lacerda HR, Maciel MA. Características e evolução dos pacientes tratados com drotrecogina alfa e outras intervenções da campanha "Sobrevivendo à Sepsis" na prática clínica. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2008 [citado 2008 Ago 23];20(2):135-43. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n2/04.pdf>

#### ***Artigo de suplemento***

Walker LK. Use of extracorporeal membrane oxygenation for preoperative stabilization of congenital diaphragmatic hernia. Crit Care Med. 1993;21 (Supp. 1):S379-S380.

#### ***Livro***

Doyle AC. Biological mysteries solved. 2nd ed. London: Science Press; 1991.

#### ***Capítulo de livro***

Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models. In: Robertson B, van Golde LM. Pulmonary surfactant. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 635-66.

#### ***Resumo publicado***

Varvinski AM, Findlay GP. Immediate complications of central venous cannulation in ICU [abstract]. Crit Care. 2000;4(Suppl 1):P6.

#### ***Artigo "In press"***

Giannini A. Visiting policies and family presence in ICU: a matter for legislation? Intensive Care Med. In press 2012.

#### **Tabelas e figuras**

Todas as figuras e tabelas devem ser numeradas e mencionadas no texto na ordem que são citadas. Tabelas e figuras devem ser colocadas ao final do texto, após as referências, uma em cada página, sendo as últimas idealmente feitas em *Microsoft Excel*®, Tif ou JPG com **300 DPI**. Figuras que necessitem melhor resolução podem ser submetidas em arquivos separados. Figuras que contenham textos devem vir em arquivos abertos para que possam ser traduzidas. Caso isso não seja possível, o autor se responsabilizará pela



tradução.

As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. As figuras devem vir acompanhadas de legenda explicativa dos resultados, permitindo a compreensão sem a consulta do texto.

A legenda das tabelas e figuras deve ser concisa, porém autoexplicativa, permitindo a compreensão sem a consulta do texto. As unidades de medida devem vir no corpo da tabela e os testes estatísticos indicados na legenda.

Fotografias de cirurgia e de biópsias, onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor.

A reprodução de figuras, quadros, gráficos e ou tabelas que não de origem do trabalho, devem mencionar a fonte de onde foram extraídas.

### **Abreviaturas e siglas**

O uso de abreviaturas deve ser evitado no título do trabalho, no resumo e no título das tabelas e figuras. Seu uso deve ser minimizado em todo o texto. Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas devem ser discriminados o significado das abreviaturas, símbolos e outros sinais.

### **Envio de manuscritos**

Os artigos deverão ser submetidos eletronicamente no endereço:

<http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>

Associação de Medicina Intensiva Brasileira/Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos