

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de investigação médica
Mestrado Integrado em Medicina – 2013/2014

MIOPATIA E POLINEUROPATIA DO DOENTE CRÍTICO

Daniela Cristina Guimarães Vieira

Orientador:

Mário Paulo Canastra Azevedo Maia

Co-orientador:

António Alfredo Viana Pinheiro de Azevedo

Porto, Junho 2014



Artigo de investigação médica

MIOPATIA E POLINEUROPATIA DO DOENTE CRÍTICO

Autor:

Daniela Cristina Guimarães Vieira

Estudante do 6º ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua do Bogalho, nº792. 4505-609 Sanguedo.

Email: daniela_cgv@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

Orientadores:

Mário Paulo Canastra Azevedo Maia

Professor associado convidado – ICBAS

Serviço de Cuidados Intensivos 1 – Centro Hospitalar do Porto

António Alfredo Viana Pinheiro de Azevedo

Serviço de Neurofisiologia – Centro Hospitalar do Porto

ÍNDICE

Resumo e palavras-chave.....	2
<i>Abstract and key-words</i>	3
Lista de abreviaturas	4
Lista de ilustrações.....	5
Introdução.....	6
Materiais e métodos	8
Resultados.....	10
Discussão	15
Conclusões	19
Agradecimentos.....	20
Referências bibliográficas	21

RESUMO

Introdução: A miopatia do doente crítico (MDC) e a polineuropatia do doente crítico (PDC) são patologias relativamente frequentes, que podem estar associadas a alguns fatores de risco conhecidos. Ambas podem prolongar significativamente o tempo de internamento, bem como levar a uma maior dificuldade no desmame ventilatório, sendo por isso determinantes importantes no prognóstico destes doentes.

Objetivos: Rever os casos diagnosticados de MDC e PDC no Serviço de Cuidados Intensivos 1 do Centro Hospitalar do Porto nos anos de 2010 a 2012, e caracterizá-los quanto às suas variáveis clínicas, presença de fatores de risco e alterações eletrofisiológicas e histopatológicas.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo, com consulta de processos clínicos dos doentes com uma das duas patologias em estudo, colheita de dados referentes a informação clínica e exames complementares, e posterior análise dos dados.

Resultados: Foram obtidos 28 doentes com suspeita de MDC ou PDC, dos quais 9 (6 homens e 3 mulheres, com média de idades de 65 anos) foram incluídos na amostra, todos eles diagnosticados com MDC. Verificou-se que 7 apresentaram síndrome da resposta inflamatória sistémica durante o internamento. O uso de corticoides, relaxantes musculares e aminoglicosídeos, bem como a glicemia média e a necessidade de tratamento de substituição renal não demonstraram uma relação significativa com o pior grau de força muscular ou o valor de creatina cinase (CK); no entanto doses mais elevadas de corticoides parecem associar-se a tempos de internamento mais prolongados após a alta do serviço. Nos doentes em nutrição hiperproteica durante um maior número de dias em relação ao tempo total de internamento a CK apresentou uma tendência para valores mais elevados. Apenas dois doentes realizaram eletromiografia para confirmação de diagnóstico, e nenhum realizou biopsia muscular.

Conclusões: O estudo desta amostra permitiu caracterizar as manifestações clínicas da MDC e seus possíveis fatores predisponentes, tendo-se verificado uma possível contribuição de doses mais elevadas de corticoides e nutrição hiperproteica mais prolongada para determinados *outcomes* clínicos. A eletromiografia e a biopsia muscular têm sido subutilizadas como forma de diagnóstico definitivo.

PALAVRAS-CHAVE

Fraqueza muscular; Polineuropatia; Doença crítica; Eletromiografia; Nutrição entérica

ABSTRACT

Introduction: *Critical illness myopathy (CIM) and polyneuropathy (CIP) are relatively common diseases that may be associated with some known risk factors. Both can significantly prolong hospitalization, and lead to greater difficulty in weaning, and therefore are important determinants in the prognosis of these patients.*

Purpose: *Review the diagnosed cases of CIM and CIP in the Intensive Care Service of Centro Hospitalar do Porto in the years 2010 to 2012, and to characterize them as to their clinical variables, presence of risk factors and electrophysiological and histopathological abnormalities.*

Methods: *Retrospective descriptive study, by consulting the clinical records of patients with one of the two conditions in study, collecting data from clinical informations and complementary exams, and subsequent analysis of the data.*

Results: *A total of 28 patients with suspected CIM or CIP were obtained, of which 9 (6 men and 3 women, with an average age of 65) were sampled, all diagnosed with CIM. It was found that 7 had systemic inflammatory response syndrome during hospitalization. The use of corticoids, muscle relaxants and aminoglycosides, as well as the average glucose and the need of renal replacement therapy did not show a significant association with the worst degree of muscle strength or the CK value; however higher doses of corticosteroids seemed to be associated to more prolonged hospitalization after discharge from the service. The patients at hyperproteic nutrition during a longer number of days, CK values tended to be higher. Only 2 patients underwent electromyography to confirm the diagnosis, and there was no muscle biopsy performed.*

Conclusions: *This study allowed us to characterize the clinical manifestations of CIM and its possible predisposing factors, and there has been a possible contribution of higher doses of corticoids and longer hyperproteic nutrition for certain clinical outcomes. Electromyography and muscle biopsy have been underutilized as a means of definitive diagnosis.*

KEY-WORDS

Muscle weakness; polyneuropathy; critical illness; electromyography; enteral nutrition

LISTA DE ABREVIATURAS

CHP = Centro Hospitalar do Porto

CK = Creatina-cinase

CMV = Citomegalovírus

DM2 = *Diabetes Mellitus* tipo 2

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRC = Doença renal crónica

EMG = Eletromiografia

FA = Fibrilhação auricular

HD = Hemodiálise

HSD = Hematoma subdural

HTA = Hipertensão arterial

ICC = Insuficiência cardíaca congestiva

ITU = Infecção do trato urinário

IV = Intravenosos

LRA = Lesão renal aguda

MDC = Miopatia do doente crítico

MUPs = Potenciais de ação das unidades motoras

PACS = Pneumonia Associada a Cuidados de Saúde

PCE = Processo Clínico Eletrónico

PDC = Polineuropatia do doente crítico

SAOS = Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SIRS = *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SLED = *Sustained Low Efficiency Dialysis*

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessement*

TSR = Tratamento de Substituição Renal

UCI = Unidade de Cuidados Intensivos

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Relação entre dose de corticoides e número de dias de internamento após a alta do serviço.....	10
Gráfico 2 – Relação entre o ratio de dias de nutrição hiperproteica e o valor médio de CK.....	11
Gráfico 3 – Frequência dos diferentes graus de força muscular.....	12

Lista de tabelas

Tabela I - Características clínicas dos doentes	13
---	----

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de fraqueza neuromuscular durante o internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) é um acontecimento frequente, que surge como complicação de um estado de doença crítica, e se encontra associado a maior morbidade e mortalidade (1). As causas de fraqueza muscular nestes doentes são várias, e incluem a miopatia e polineuropatia do doente crítico, que serão o objeto de estudo deste trabalho; a rabdomiólise, o bloqueio da junção neuromuscular, a síndrome de Guillain-Barré, entre outros (2). A miopatia do doente crítico (MDC) e polineuropatia do doente crítico (PDC) são das causas mais frequentes, podendo ambas ocorrer em simultâneo. A incidência destas patologias é difícil de estimar, quer pela aplicação de diferentes critérios de diagnóstico nos vários estudos, quer pela diversidade de populações estudadas. Uma revisão sistemática de 24 estudos indica uma incidência de fraqueza neuromuscular de 46% em adultos internados em UCI com sepsis, disfunção multi-orgânica ou ventilação mecânica prolongada (3). Outros estudos apontam para incidências mais elevadas – 68,5% a 82% em doentes internados com sepsis e disfunção multi-orgânica (4).

A MDC e a PDC caracterizam-se pela existência de fraqueza simétrica distal dos músculos esqueléticos, podendo também afetar os músculos respiratórios, e dessa forma prolongar de modo significativo a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internamento. No caso da PDC os doentes podem apresentar ainda perda de sensibilidade à dor, temperatura e vibração. Em ambas as doenças os músculos da face encontram-se geralmente preservados (5). Estas patologias têm uma associação bem conhecida a contextos de sepsis, de síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS), e de disfunção multi-orgânica (5, 6). Outros potenciais fatores têm sido estudados, e vários estudos têm demonstrado uma correlação entre esses fatores e o desenvolvimento de MDC/PDC, embora com uma associação menos evidente. Entre eles encontram-se o sexo feminino, a severidade da doença, a duração da disfunção orgânica, a existência de insuficiência renal e terapia de substituição renal, hiperglicemia, a duração do internamento em UCI, o suporte catecolaminérgico e a existência de disfunção neurológica central (3, 5). O uso de corticóides e de bloqueadores neuromusculares tem sido também apontado como causa de MDC/PDC; contudo, os estudos que existem têm demonstrado resultados controversos (3, 5-7). Recentemente, um estudo demonstrou uma associação entre nutrição hiperproteica e a perda de massa muscular em doentes críticos, o que poderá também contribuir para o desenvolvimento de miopatia (8).

O diagnóstico destas patologias é feito essencialmente através da clínica e eletromiografia (EMG), estudos de condução nervosa, biopsia muscular e biopsia de nervo. Os resultados dos estudos eletrofisiológicos são classificados habitualmente em miopatia, neuropatia ou polineuromiopatia, conforme o padrão dos potenciais de ação musculares e nervosos. Contudo, estes exames muitas vezes revelam achados comuns às duas entidades, e por isso em muitos casos não permitem fazer o diagnóstico diferencial entre estas duas patologias (9). A biopsia muscular é um método mais fiável para identificar os subtipos de atingimento muscular, permitindo assim uma melhor distinção entre MDC e PDC; contudo é um exame de diagnóstico pouco prático (10).

Um dos objetivos do presente estudo é avaliar as características clínicas dos doentes que desenvolvem miopatia e polineuropatia do doente crítico, assim como as alterações neuroeletrofisiológicas e histopatológicas presentes nestes doentes. Outro objetivo é avaliar a relação destas patologias com o modo de alimentação (contínua vs intermitente) e o tempo de duração da nutrição hiperproteica. Para isso foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo de uma amostra de doentes internados no Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI) do Centro Hospitalar do Porto (CHP), com o diagnóstico de pelo menos uma das doenças em estudo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado é do tipo retrospectivo descritivo, e envolveu uma amostra de doentes internados no SCI 1 do CHP, no período entre 01 de janeiro 2010 e 31 de dezembro 2012, que foram diagnosticados com uma das seguintes patologias: miopatia do doente crítico (MDC) ou polineuropatia do doente crítico (PDC). Foram excluídos da amostra os doentes com patologia neuromuscular de outra etiologia ou outras patologias subjacentes que possam levar a um diagnóstico erróneo de MDC ou PDC.

O presente estudo obteve autorização por parte do Conselho de Administração do CHP, após parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde, Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, bem como da Direção Clínica do CHP.

Amostra

A listagem de doentes que foram diagnosticados com doença miopática crítica e doença polineuropática crítica no período em estudo foi obtida através do programa SONHO (Sistema de Informação para a gestão de doentes), recorrendo-se aos códigos 35981 e 35782 do ICD-9. De um grupo inicial de 28 doentes que obtiveram um destes dois códigos, apenas 9 preencheram os critérios de admissão e foram incluídos na amostra, estando todos eles diagnosticados com MDC. Os restantes 19 doentes apresentaram critérios de exclusão e não puderam ser incluídos. Destes, 2 apresentaram patologia da coluna cervical associada a paraparésia/paraplegia, 1 apresentou miopatia auto-imune, 1 apresentou hemiparesia secundária a acidente vascular cerebral, 1 tinha antecedentes de polineuropatia amiloidótica familiar, 1 teve o diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré e nos 13 restantes casos a informação constante do processo clínico encontrava-se incompleta.

Recolha de dados

A recolha de dados foi realizada através da consulta do processo clínico eletrónico (PCE) e do processo em papel de cada doente, tendo-se obtido dados referentes a: idade, sexo, motivo de admissão, duração do internamento, duração da ventilação mecânica, doenças crónicas e intercorrências, pior grau de força muscular obtido (segundo a escala do Medical Research Council) e manifestações clínicas de fraqueza muscular. Foram ainda registados os fármacos administrados durante o internamento que possam estar associados a fraqueza neuromuscular e suas respetivas doses, nomeadamente, corticoides intravenosos (IV), relaxantes musculares, antibióticos aminoglicosídeos e estatinas. As doses de prednisolona e

metilprednisolona foram convertidas para o seu valor equivalente em hidrocortisona, de modo a facilitar a leitura e interpretação dos resultados. A necessidade de tratamento de substituição renal (TSR), e a realização de nutrição hiperproteica e sua duração foram também registadas. Foram ainda calculadas a glicemia e a creatinase (CK) médias durante o internamento, bem como o *score* SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) às 24 horas após a admissão. Por fim, foram registados os resultados da eletromiografia dos doentes em que esta foi realizada.

Análise estatística

Os dados obtidos foram colocados numa base de dados em Excel, sendo posteriormente analisados através do programa IBM SPSS *Statistics* versão 22, para cálculo de parâmetros descritivos (média, mínimo, máximo, desvio padrão) e construção de gráficos de barras e de dispersão.

RESULTADOS

Características gerais da amostra

A amostra selecionada é constituída por 9 doentes, sendo 6 homens e 3 mulheres, e a média de idades de 65 anos \pm 16,5 (intervalo de 33 a 88). Todos os doentes incluídos na amostra foram diagnosticados com MDC. O valor médio do score SOFA às 24 horas de admissão foi de 8,3 \pm 3,8 (variando de 3 a 13). Os motivos de admissão estão descritos na Tabela I, assim como as intercorrências significativas. Verificou-se que praticamente todos os doentes (7 dos 9) tiveram o diagnóstico de SIRS durante o internamento. O tempo de internamento médio em cuidados intensivos foi de 43 dias \pm 27, sendo que o tempo mínimo foi de 7 dias e o máximo foi de 100 dias. Após a saída dos cuidados intensivos o tempo de internamento médio foi de 67 dias (1 – 358 dias).

Fatores predisponentes

Na tabela I estão descritos os fármacos administrados durante o internamento que possam contribuir para a existência de fraqueza neuromuscular, e respetivas doses cumulativas. Dos 9 doentes, apenas 2 não receberam corticoides intravenosos. Outros 2 doentes realizaram uma dose baixa de hidrocortisona (200 e 300 mg) e os restantes 5 doentes fizeram corticoides em doses mais altas ($>$ 1000 mg hidrocortisona). Não se verificou nenhuma relação entre a dose de corticoides administrados e o valor de CK ou o pior grau de força. Contudo é de notar uma associação entre doses mais altas de corticoides e tempos de internamento mais prolongados após alta dos cuidados intensivos (ver gráfico 1), parecendo mesmo existir uma relação quadrática entre ambas as variáveis. Este efeito verifica-se para doses equivalentes de hidrocortisona $>$ 3000 mg.

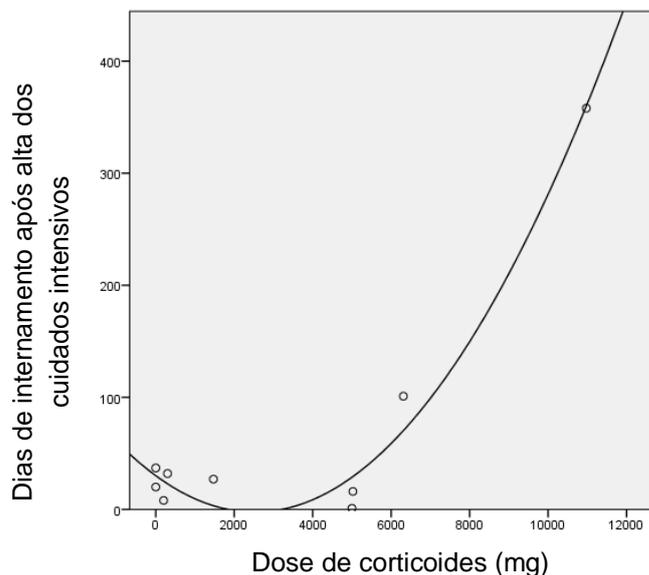


Gráfico 1: Relação entre dose de corticoides (mg de dose equivalente de hidrocortisona) e o número de dias de internamento após alta dos cuidados intensivos. R^2 quadrático = 0,971.

Relativamente ao uso de relaxantes musculares, 6 dos 9 doentes têm registo de utilização de vecurónio ou rocurónio, que são fármacos com ação na placa motora, e 1 destes doentes realizou também baclofeno, que atua a nível central. Não se verificou, uma vez mais, que a dose esteja relacionada com algum tipo de *outcome* clínico. O uso de aminoglicosídeos verificou-se em 6 dos 9 doentes, não se encontrando uma relação entre a dose administrada ou o número de dias e outra variável clínica.

Apesar de não ser possível estabelecer uma associação significativa entre os fármacos analisados e o pior grau de força muscular, é interessante o facto de que o doente com o pior grau de força (caso 4) foi o que registou a segunda maior dose de corticoides, o maior número de dias de tratamento com aminoglicosídeos, bem como das maiores doses de relaxantes musculares. Não foram administradas estatinas a qualquer um dos doentes da amostra.

A existência de insuficiência renal com necessidade de tratamento de substituição renal ocorreu em apenas 2 doentes, sendo que um deles realiza habitualmente hemodiálise devido a doença renal crónica em estadio terminal.

A glicemia média durante o internamento manteve-se elevada em 8 dos 9 doentes, sendo o valor médio da amostra de 150 mg/dl (78 – 213 mg/dl). Quanto à CK, obteve um valor mínimo de 34 e um máximo de 1182, registando-se uma média de 333 U/l, o que constitui uma elevação moderada.

A nutrição entérica foi realizada de forma contínua em todos os doentes da amostra. O número de dias em nutrição hiperproteica variou entre 0 e 277, obtendo-se uma média de 55 dias. Nos doentes com um maior ratio de dias em nutrição hiperproteica / dias de internamento no total os valores de CK tendem a ser mais elevados (ver gráfico 2), apesar de esta associação não ter significado estatístico.

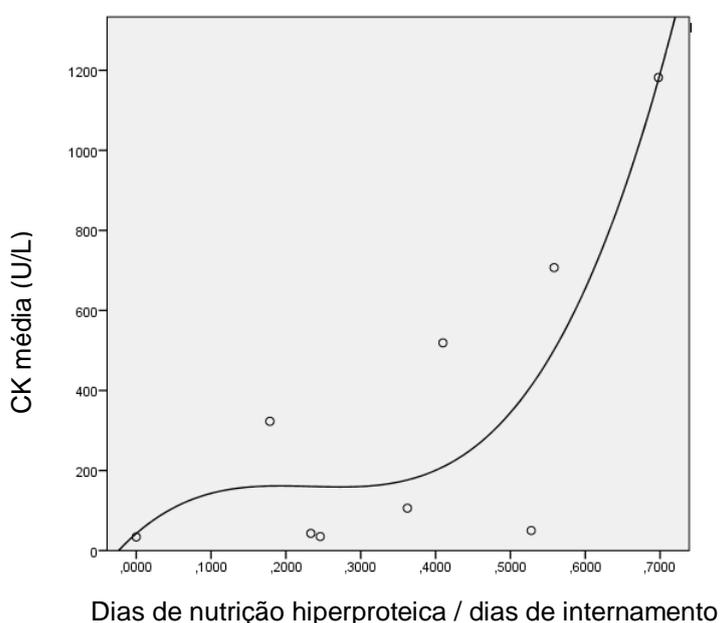


Gráfico 2 – Relação entre o ratio dias de nutrição hiperproteica / dias de internamento e a CK média durante o internamento. R^2 cúbico = 0,744

Diagnóstico clínico e eletrofisiológico

Relativamente ao diagnóstico clínico de miopatia, 8 dos 9 doentes apresentaram tetraparesia/diminuição da força muscular nos 4 membros, 1 apresentou fraqueza muscular sobretudo nos membros superiores, e em 3 casos houve também registo de desmame ventilatório difícil. O pior grau de força variou entre 1 e 3 na escala do MRC, obtendo-se uma mediana de 2. A frequência de cada grau de força muscular está representada no gráfico 3. Não se obteve qualquer relação entre o número de dias em ventilação mecânica e o pior grau de força muscular.

Apenas dois doentes realizaram EMG, que confirmou o diagnóstico de miopatia. Não foi realizada biopsia muscular em nenhum dos casos. Nos restantes doentes, o diagnóstico foi realizado com base nas manifestações clínicas descritas (ver tabela I).

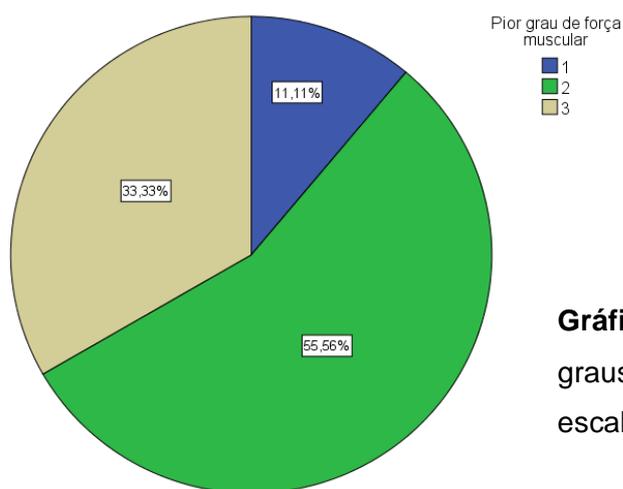


Gráfico 3: Frequência dos diferentes graus de força muscular (%), segundo a escala do MRC.

Tabela I. Características clínicas dos 9 doentes diagnosticados com miopatia do doente crítico.

Nº	Idade	Sexo	SOFA (24h)	Motivo de admissão	Intercorrências	Comorbilidades	Dias de internamento		Ventilação mecânica (dias)	Glicemia média	TSR	Pior grau de força muscular
							Cuidados Intensivos	Após Cuidados Intensivos				
1	88	F	12	Pós-operatório de craniotomia descompressiva após HSD traumática	PACS; SIRS; endocardite	FA, DRC, anemia	20	8	23	150	_____	2
2	74	F	5	Choque hemorrágico e cetoacidose diabética	PACS	DM2, corticoterapia crónica	60	1	61	213	_____	3
3	33	F	3	Insuficiência respiratória tipo 1 com dessaturação	PACS; empiema	Ex-fumadora. Doença pulmonar em estudo.	100	16	68	113	_____	2
4	63	M	8	Mal asmático e falência respiratória	PACS; SIRS	DM2, HTA, obesidade	37	101	33	183	_____	1
5	71	M	13	Choque séptico	PACS; SIRS; ITU	Mielofibrose, obesidade, SAOS, DPOC	28	32	29	78	_____	2
6	50	M	4	Pós-operatório de toracotomia exploradora	PACS; SIRS	Anticoagulação, etilismo crónico, HTA, ICC	39	358	42	136	_____	3
7	62	M	13	Rombencefalite a CMV	PACS; SIRS; Choque séptico; LRA	DM2, DRC estadio V	57	20	42	163	SLED	2
8	81	M	9	Acidose láctica grave com disfunção multiorgânica e LRA	PACS; SIRS	DM2, doença cardíaca isquémica	7	27	6	128	SLED e HD	2
9	61	M	8	Politraumatismo com fraturas costais e pneumotórax	PACS + SIRS + anemia	DPOC classe 2, DM2, cardiopatia isquémica, HTA, dislipidemia	35	37	26	184	_____	3

Legenda: CMV = Citomegalovírus; DM2 = *Diabetes Mellitus* tipo 2; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; DRC = Doença renal crónica; FA = Fibrilhação auricular; HD = Hemodiálise; HSD = Hematoma subdural; HTA = Hipertensão arterial; ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; ITU = Infecção do trato urinário; LRA = Lesão renal aguda; PACS = Pneumonia Associada a Cuidados de Saúde; SAOS = Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; SIRS = *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; SLED = *Sustained Low Efficiency Dialysis*; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; TSR = Tratamento de Substituição Renal.

Tabela I (cont.) Características clínicas dos 9 doentes diagnosticados com miopatia do doente crítico.

Nº	Corticóides IV (dose equivalente de hidrocortisona)	Relaxantes musculares	Aminoglicosídeos	CK média	Nº dias em nutrição hiperproteica	Dias de nutrição HP / dias de internamento total	Diagnóstico clínico	Resultado da eletromiografia
1	Hidrocortisona 200 mg	_____	Gentamicina 360 mg 3 dias	323	5	0,1786	Tetraparesia, com hipotonia bilateral dos MI. Desmame ventilatório difícil. Aparentemente sem défices sensitivos.	_____
2	Hidrocortisona 5000 mg	Vecurónio 5 mg	Amicacina 1000 mg 2 dias	35	15	0,2459	Fraqueza muscular e desmame ventilatório difícil. Não suporta os MS contra a gravidade.	_____
3	Hidrocortisona 5025 mg	Vecurónio 132 mg	Amicacina 34650 mg 38 dias	106	54	0,4655	Diminuição da força muscular nos 4 membros.	Elevada percentagem de potenciais polifásicos nos músculos bicípete e tibial anterior; isolam-se potenciais de reduzida amplitude e duração.
4	Metilprednisolona 330 mg + Hidrocortisona 2000 mg + Prednisolona 665 mg (6310 mg)	Vecurónio 146 mg + Rocurónio 385 mg + Baclofeno 190 mg	Amicacina 29700 mg 35 dias Gentamicina 720 mg 10 dias	519	50	0,4098	Tetraparesia grave, com amiotrofia polissegmentar.	_____
5	Hidrocortisona 300 mg	_____	_____	43	14	0,2333	Tetraparesia, com diminuição dos ROT dos MI; desmame ventilatório difícil.	_____
6	Metilprednisolona 875 mg + Hidrocortisona 800 mg + Prednisolona 1450 mg (10975 mg)	Vecurónio 10 mg	Amicacina 13800 mg 19 dias	1182	277	0,6977	Amiotrofia global; tetraparesia flácida.	Traçado miopático.
7	_____	Vecurónio 42 mg	Amicacina 7000 mg 14 dias	707	43	0,5584	Atrofia generalizada, com diminuição global da força muscular dos 4 membros.	_____
8	Hidrocortisona 1250 mg + Prednisolona 55 mg (1470 mg)	_____	_____	34	0	0	Diminuição da força muscular dos 4 membros.	_____
9	_____	Rocurónio 2680 mg	_____	50	38	0,5278	Amiotrofia generalizada com tetraparesia. Sem défice de sensibilidade superficial ou profunda.	_____

Legenda: CK = creatina-cinase; HP = Hiperproteica; IV = Intravenosos; MI = Membros inferiores; MS = Membros superiores; ROT = Reflexos osteotendinosos.

DISCUSSÃO

A miopatia e a polineuropatia do doente crítico são duas entidades relativamente frequentes no contexto de cuidados intensivos, especialmente em doentes com SIRS/sepsis. Convencionalmente, o diagnóstico de MDC ou PDC baseia-se nos achados clínicos e na confirmação com estudos eletrofisiológicos e anatomopatológicos. No presente estudo apenas 2 doentes realizaram EMG para confirmação de diagnóstico. Nos restantes casos, o diagnóstico destas patologias foi assumido com base nas características clínicas presentes (fraqueza muscular generalizada, dificuldade no desmame ventilatório e presença de fatores de risco), assim como na ausência de outras causas aparentes de fraqueza muscular. Outros autores, como Stevens e colaboradores, sugeriram que o diagnóstico de “fraqueza associada a UCI” possa ser realizado em casos em que o doente apresente fraqueza muscular, sem outra causa plausível que não seja o contexto de doença crítica (11).

A maioria dos estudos existentes nesta área tem vindo a demonstrar incidências acima dos 50% em doentes com sepsis; contudo, em muitos desses estudos o diagnóstico é estabelecido através de achados na eletromiografia e biopsia muscular, numa fase em que a miopatia ainda não se manifestou clinicamente (6, 10, 12). No presente estudo a amostra obtida foi relativamente reduzida, o que poderá dever-se ao facto de a seleção dos doentes se basear em critérios clínicos; provavelmente a amostra seria maior se se aplicassem os mesmos exames complementares de diagnóstico a doentes assintomáticos, algo que não tem lugar na prática clínica diária. Também a ausência de doentes diagnosticados com PDC na amostra poderá estar relacionada com o facto de a avaliação da sensibilidade nos doentes críticos ser muito limitada, e por conseguinte não se prosseguir com uma avaliação detalhada, o que pode levar a um subdiagnóstico desta patologia.

A existência de disfunção multiorgânica tem sido associada de forma consistente com o desenvolvimento de MDC/PDC. O estudo de Puthuchery e colaboradores (8) demonstrou de forma estatisticamente significativa uma maior perda de massa muscular em doentes com disfunção de vários órgãos, comparativamente a doentes com disfunção de um único órgão. No presente estudo, o score SOFA médio foi de 8.3. Num estudo realizado por Acharya e colaboradores em doentes com SIRS (13) a taxa de mortalidade em doentes com score SOFA > 7 foi estimada em 73.9%. Este dado indica que a amostra é constituída por doentes com um prognóstico global desfavorável.

Também o facto de 8 dos 9 doentes terem desenvolvido SIRS durante o internamento sustenta o facto de este ser um dos principais fatores de risco para o

desenvolvimento de MDC. Apesar disso, seria necessário um grupo controlo para poder associar esta variável ao desenvolvimento de miopatia, uma vez que a SIRS é um diagnóstico muito prevalente nos doentes críticos, mesmo nos que não apresentam esta patologia.

A média de dias de internamento nos cuidados intensivos foi de 43, tendo-se obtido o número mínimo de 7 dias de internamento. Este dado está de acordo com estudos de outros autores, como o de Coakley e colaboradores (12), em que 68% dos doentes incluídos na amostra desenvolveram miopatia ao fim de 7 dias de internamento. O número médio de dias de internamento após saída dos cuidados intensivos foi elevado, mas deve ter-se em conta a disparidade dos valores obtidos (1 a 358), que varia muito de acordo com o estado clínico do doente. Para poder concluir que a miopatia prolonga de forma significativa a duração do internamento ou a duração da ventilação mecânica estes valores deveriam ser comparados com os de um grupo controlo.

São bem conhecidos os efeitos deletérios dos corticoides nos músculos, os quais consistem fundamentalmente na atrofia de fibras musculares e na perda de filamentos espessos de miosina. Contudo estes fármacos têm demonstrado uma associação inconsistente com o desenvolvimento de miopatia do doente crítico, com alguns estudos a não conseguirem demonstrar tal associação (3, 5-7, 12). Também neste estudo, apesar de alguns doentes terem recebido corticoides intravenosos em doses altas (> 1000 mg hidrocortisona), esta não foi uma condição obrigatória. Apesar disso, e tal como verificado nos resultados, a dose cumulativa de corticoides parece contribuir para um internamento mais prolongado após a alta do serviço, o que poderá estar relacionado com a miopatia, mas também poderá dever-se à patologia que motivou o uso de altas doses de corticoides.

A maioria dos doentes da amostra recebeu antibióticos aminoglicosídeos durante um período prolongado, contudo tal não aconteceu em todos os casos. De facto, tem existido na literatura alguma controvérsia em relação a este possível fator de risco (5, 14). Contudo, tal como ocorreu com os corticoides, os doentes com tempos mais prolongados de internamento após cuidados intensivos foram dos que fizeram tratamento mais prolongado com aminoglicosídeos.

Também os relaxantes musculares têm sido associados ao desenvolvimento de MDC. Bolton (15) sugeriu que um mecanismo possível seria o aumento da permeabilidade capilar mediado pelas citocinas libertadas no contexto de sepsis, o que permitiria a passagem destes fármacos através da membrana, com efeitos tóxicos diretos sobre o nervo e o músculo. Outros mecanismos propostos são os efeitos persistentes destes agentes ou dos seus metabolitos ativos, a desnervação induzida

por estes fármacos, que acelera a atrofia muscular, ou a associação destes fármacos com os corticoides ou aminoglicosídeos (16). No presente estudo o uso de relaxantes musculares verificou-se em 6 dos 9 doentes, de onde se pode concluir que também esta não é uma condição necessária. Vários outros autores chegaram à mesma conclusão nos seus estudos, não conseguindo demonstrar o uso de relaxantes musculares como fator de risco independente (12, 17, 18).

A insuficiência renal com necessidade de tratamento de substituição renal (TSR) tem sido apontada como possível causa de miopatia, ao diminuir a depuração dos fármacos em circulação e as substâncias com toxicidade muscular. Apenas 2 doentes fizeram TSR neste estudo, não permitindo assim inferir que se trata de uma condição importante para a patologia da doença.

A hiperglicemia é um dos fatores mais frequentemente associados ao desenvolvimento de MDC. Nesta amostra a glicemia média durante o internamento manteve-se elevada em 8 dos 9 doentes. Hermans e colaboradores concluíram que a realização de insulino terapia intensiva em doentes internados há mais de 7 dias diminuiu a incidência de MDC/PDC e a necessidade de ventilação mecânica prolongada (19). Noutros estudos, como o de Wieske et al (20), o efeito benéfico da insulino terapia intensiva não foi tão evidente. Além disso, existem evidências de que o controlo estrito da glicose pode aumentar a mortalidade em doentes críticos (21).

Lacomis sugeriu que o doseamento seriado da CK poderia ser uma estratégia de rastreio da MDC em doentes internados em cuidados intensivos, visto que os níveis se encontram geralmente elevados no contexto desta miopatia (2). Outros autores defendem, por outro lado, que a medição dos níveis de CK não tem grande utilidade, visto que estes podem ser normais se não existir uma necrose muscular franca (5, 22). Na amostra deste estudo a elevação da CK foi modesta, e só ocorreu em alguns doentes. Os mesmos resultados tiveram Raghig e colaboradores (23).

Um outro objetivo do trabalho era avaliar a possível relação entre a nutrição hiperproteica e o modo de nutrição (contínuo vs intermitente) com o desenvolvimento de MDC. Num estudo prospetivo realizado por Puthuchearry e colaboradores recentemente (8) a amostra de doentes apresentou uma maior perda de massa muscular durante a primeira semana de internamento, nos doentes que realizaram nutrição com maior quantidade de proteínas. No presente estudo 8 dos 9 doentes realizaram este tipo de nutrição. Como não foi utilizado um grupo controlo não se pode concluir que estes tivessem apresentado uma perda de massa muscular superior ao esperado. Contudo, é interessante notar que nos doentes com um maior ratio dias de nutrição hiperproteica/dias de internamento os níveis de CK tendem a ser mais elevados. São necessários estudos mais direcionados para esta questão para se

poder avaliar a influência do tipo de nutrição e da quantidade de proteínas sobre a perda de massa muscular.

O diagnóstico de MDC é complementado habitualmente com a eletromiografia (EMG), que pode demonstrar potenciais de ação das unidades motoras (MUPs) de baixa amplitude, curta duração e polifásicos, traduzindo a existência de degeneração difusa das fibras musculares, com posterior regeneração (24). Os potenciais sensitivos encontram-se geralmente normais ou quase normais, o que permite distinguir esta entidade da PDC. Na amostra analisada apenas 2 doentes realizaram EMG para confirmação do diagnóstico, e nenhum realizou biopsia muscular, o que impôs uma limitação a um dos objetivos iniciais do trabalho, que era o de descrever as alterações eletrofisiológicas e histopatológicas nestes doentes. A EMG e a biopsia muscular têm uma sensibilidade muito mais elevada do que a avaliação clínica isolada, permitindo estabelecer o diagnóstico definitivo bem como o prognóstico, no caso da última (23). A biopsia muscular tem sido subutilizada no contexto de fraqueza muscular em cuidados intensivos, apesar de ser o exame que confirma o diagnóstico, e de ter uma baixa taxa de complicações (23). Quanto mais precocemente for feito o diagnóstico, mais cedo se pode começar a intervir de forma a retardar a perda de força muscular. Até ao momento não existe nenhuma estratégia terapêutica para reduzir a incidência e severidade da MDC e PDC. Contudo, a mobilização passiva repetitiva diariamente pode prevenir a atrofia muscular, reduzindo o descondicionamento e o grau de disfunção dos doentes após saída dos cuidados intensivos. Dessa forma a fisioterapia, quando iniciada precocemente, pode melhorar a independência funcional e o prognóstico destes doentes. Adicionalmente, este tipo de terapia pode diminuir o número de dias em ventilação mecânica, como está descrito em alguns estudos (25-27). Apesar de esta informação ser encorajadora, serão necessários mais estudos para determinar se os benefícios da mobilização precoce dos doentes em cuidados intensivos se manterão após a alta do serviço (22).

Uma das principais limitações deste estudo é o tamanho da amostra, que se mostrou reduzida em relação àquilo que seria desejado, limitando, de certo modo, o tipo de conclusões que se podem tirar do estudo. A avaliação dos benefícios versus riscos da nutrição hiperproteica em doentes com fatores predisponentes para MDC/PDC deve ser alvo de estudos de maior dimensão, visto que se trata de um fator que só recentemente foi associado a estas doenças. Do mesmo modo, a avaliação dos benefícios da fisioterapia e de outras medidas profiláticas ou terapêuticas que possam ser implementadas para minimizar o grau de disfunção deve ser objeto de estudos mais aprofundados.

CONCLUSÕES

A análise desta amostra de doentes com miopatia do doente crítico permitiu caracterizar as manifestações clínicas desta doença e seus possíveis fatores predisponentes, bem como caracterizar estes doentes em termos de resultados analíticos e eletrofisiológicos.

As manifestações clínicas que mais se sobressaem nesta amostra são a tetraparesia e a amiotrofia generalizada, que ocorreram na grande maioria dos casos, e o desmame ventilatório difícil, presente em alguns casos. Relativamente a possíveis fatores predisponentes que têm vindo a ser associados a estas doenças, permanecem algumas dúvidas. Parece existir uma relação quadrática entre a dose cumulativa de corticoides e o tempo de internamento após saída dos cuidados intensivos, verificando-se uma associação positiva entre estas duas variáveis para doses de hidrocortisona > 3000 mg. Não houve nenhuma associação significativa entre outros fármacos estudados ou a glicemia média e o pior grau de força muscular. Da mesma forma, o número de dias em nutrição hiperproteica, que recentemente tem sido apontada como possível fator de risco, apresentou uma certa associação com valores mais elevados de CK, apesar de esta associação carecer de significado estatístico.

Nesta amostra apenas 2 doentes realizaram eletromiografia, não tendo sido realizada biopsia muscular em nenhum, apesar de serem estes os exames que fazem o diagnóstico definitivo. Este estudo permitiu demonstrar que estes exames são realizados num número reduzido de casos, o que poderá contribuir para um subdiagnóstico destas patologias. Dado que existem algumas evidências em como o grau de disfunção associado a esta patologia pode ser minimizado com estratégias terapêuticas, torna-se, pois, importante ter um elevado grau de suspeita e realizar o diagnóstico precocemente, de forma a melhorar o prognóstico destes doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não existem conflitos de interesse a referir pela autora.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, me têm acompanhado nesta longa caminhada, e me têm ajudado a chegar mais perto dos meus objetivos. Em especial:

À minha família, principalmente aos meus pais e irmã, por todo o apoio incondicional que têm manifestado ao longo deste percurso.

Aos meus orientadores, Dr. Paulo Maia e Dr. Viana Pinheiro, por terem aceitado acompanhar-me na realização deste trabalho, e por toda a ajuda, paciência e atenção com que o fizeram.

À equipa do Serviço de Cuidados Intensivos 1 e da Unidade de Cuidados Intermédios Médico-cirúrgicos, em especial ao Dr. Pedro Vita, pela preciosa colaboração que possibilitou a recolha de dados.

Aos meus amigos de toda a vida e colegas com quem tive o privilégio de conviver durante estes anos, por toda a força que me têm dado, e por tornarem os meus dias bem mais felizes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of Neuromuscular Dysfunction in Critical Illness. *Critical Care Clinics*. 2008;24(1):165-77.
2. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle & Nerve*. 2013;47(3):452-63.
3. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive care medicine*. 2007;33(11):1876-91.
4. Latronico N. Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive care medicine*. 2003;29(9):1411-3.
5. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical care (London, England)*. 2008;12(6):238.
6. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R119.
7. Lee CM, Fan E. ICU-acquired weakness: what is preventing its rehabilitation in critically ill patients? *BMC medicine*. 2012;10:115.
8. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. ACute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(15):1591-600.
9. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy – a reappraisal. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(9):1586-93.
10. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive care medicine*. 2003;29(9):1505-14.
11. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*. 2009;37(10 Suppl):S299-308.
12. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive care medicine*. 1998;24(8):801-7.
13. Acharya SP, Pradhan B, Marhatta MN. Application of "the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score" in predicting outcome in ICU patients with SIRS. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*. 2007;5(4):475-83.

14. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(22):2859-67.
15. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32(2):140-63.
16. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE. ACute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *CHEST Journal*. 1992;102(2):510-4.
17. Kerbaul F, Brousse M, Collart F, Pellissier J-F, Planche D, Fernandez C, et al. Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Critical Care*. 2004;8(6):R358 - R66.
18. Bednarík J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of neurology*. 2005;252(3):343-51.
19. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of Intensive Insulin Therapy on Neuromuscular Complications and Ventilator Dependency in the Medical Intensive Care Unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(5):480-9.
20. Wieske L, Harmsen R, Schultz M, Horn J. Is Critical Illness Neuromyopathy and Duration of Mechanical Ventilation Decreased by Strict Glucose Control? *Neurocrit Care*. 2011;14(3):475-81.
21. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1283-97.
22. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1626-35.
23. Raghig H, Bryan Young G, Hammond R, Nicolle M. A Comparison of EMG and Muscle Biopsy in ICU Weakness. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):326-30.
24. Fuglsang-Frederiksen A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(6):1173-89.
25. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(10):931-41.
26. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Critical Care*. 2010;14(2):R74.

27. Doherty N, Steen CD. Critical illness polyneuromyopathy (CIPNM); rehabilitation during critical illness. Therapeutic options in nursing to promote recovery: A review of the literature. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2010;26(6):353-62.