

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO DESENVOLVIMENTO DE
POLINEUROMIOPATIA DO DOENTE CRÍTICO EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

DÉBORA SCHMIDT

Porto Alegre, fevereiro de 2013

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO DESENVOLVIMENTO DE
POLINEUROMIOPATIA DO DOENTE CRÍTICO EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

DÉBORA SCHMIDT

Orientadora: Silvia Regina Rios Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, fevereiro de 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Schmidt, Débora

Características Clínicas do Desenvolvimento de Polineuromiopia do Doente Crítico em uma Unidade de Terapia Intensiva / Débora Schmidt. -- 2013.
59 f.

Orientadora: Silvia Regina Rios Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Polineuropatia. 2. Miopatia. 3. Doença crítica. 4. Cuidados Intensivos. 5. Sepse. I. Vieira, Silvia Regina Rios, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

A todos os doentes que lutam incansavelmente pela vida em nossas Unidades de Terapia Intensiva e aos profissionais que se dedicam para salvar a vida ou pelo menos aliviar o sofrimento daqueles que necessitam de seus cuidados.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Conceição que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma dessas páginas estaria escrita.

A Professora Dra. Sílvia Regina Rios Vieira, orientadora dessa dissertação, pela oportunidade, por ter acreditado em meu trabalho e ter me orientado de forma gentil e sábia.

A fisioterapeuta Ana Cláudia Coelho pela amizade, disponibilidade, por compartilhar as angústias e por fazer parte de todos os momentos na realização deste trabalho.

Ao neurologista Vitor Felix Torres e ao fisioterapeuta Fernando Nataniel Vieira pela parceria na execução do trabalho.

Ao Hospital Nossa Senhora da Conceição, especialmente a equipe da Unidade de Terapia Intensiva por permitirem a realização deste estudo.

Ao meu pai Antonio (*in memoriam*) e minha mãe Valéria pelo amor e dedicação. À minha irmã Fabiana, pela força, incentivo e exemplo de amor aos estudos.

Ao meu namorado Fábio, que sempre esteve ao meu lado, me ajudando e me apoiando.

A todos os meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desse trabalho e as que acreditam no estudo e na pesquisa como uma forma de melhorar a saúde.

"Quando era jovem (...) percebi que cuidar do próximo é a melhor forma de esquecer os próprios problemas e, melhor ainda, se isto for feito com muito bom humor e principalmente amor."

Patch Adams

RESUMO

Introdução: A polineuromiopia do doente crítico (PNMDC) é uma freqüente complicação neuromuscular adquirida na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O principal fator de risco está relacionado à sepse e à disfunção de múltiplos órgãos sendo que sua incidência pode variar entre 50 a 100%. A confirmação do diagnóstico é feita pela eletroneuromiografia, porém sugere-se que as características clínicas (fraqueza muscular, alterações sensoriais e de reflexos e dificuldade de desmame da ventilação mecânica) possam ser suficientes para o diagnóstico clínico.

Objetivo: Identificar sinais clínicos que possam ser utilizados como marcadores para auxiliar no diagnóstico de PNMDC à beira do leito em pacientes sépticos.

Resultados: Cinquenta pacientes foram avaliados e divididos em dois grupos conforme o resultado da eletroneuromiografia (PNMDC e não PNMDC). Os pacientes com PNMDC tinham idade maior e eram mais graves (APACHE IV e SAPS 3), permaneceram maior período hospitalizados e necessitaram de suporte ventilatório por mais tempo. Os pontos de corte: <40 para escore *Medical Research Council* (MRC); <7 kg para dinamometria em homens e <4 kg em mulheres; <34 cmH₂O para pressão expiratória máxima e >-40 cmH₂O para pressão inspiratória máxima conseguiram identificar com bons níveis de sensibilidade e de especificidade os pacientes com PNMDC.

Conclusões: A força muscular esquelética pelo escore MRC, dinamometria e pressões respiratórias máximas é uma método simples que permite a identificação de PNMDC em uma avaliação clínica à beira do leito.

Palavras chave: Polineuropatia; miopatia; doença crítica; cuidados intensivos; sepse.

ABSTRACT

Introduction: Critical illness polyneuromyopathy (CIPNM) is a frequent acquired neuromuscular complication in the Intensive Care Units (ICU). The main risk factor is related to sepsis and multiple organs dysfunction and the incidence of this disorder can reach 50-100%. The diagnosis is made by electromyography, but it is suggested that the clinical features (muscle weakness, sensory and reflexes changes and difficulty in weaning patients from mechanical ventilation) may be sufficient for clinical diagnosis.

Objective: To identify clinical signs that may be used as markers to help in the bedside diagnosis of CIPNM in septic patients.

Results: Fifty patients were evaluated and divided into two groups according to the results of electromyography (CIPNM and non-CIPNM). The patients with CIPNM were older, showed more severe illness (Apache IV and Saps 3), remained hospitalized for longer period of time, and required longer period of ventilatory support than non-CIPNM. The cutoffs that could identify the patients with CIPNM with good levels of sensitivity and specificity were: Medical Research Council (MRC) score <40; dynamometry <7 kg for men and <4 kg for women, maximal expiratory pressure (MEP) <34 cmH₂O and maximal inspiratory pressure (MIP) > -40 cmH₂O .

Conclusions: The assessment of skeletal muscle strength by MRC score, dynamometry and maximum respiratory pressure is a simple method that allows the diagnosis of CIPNM through a clinical examination at the bedside.

Keywords: Polyneuropathy; myopathy, critical illness, intensive care, sepsis.

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 - Characteristics of the patients.....	45
Table 2 – Observed outcomes	45
Table 3 - Muscular Strength	46

LISTA DE FIGURAS

Figuras da revisão da literatura

Figura 1 – Eventos envolvidos na fisiopatologia da polineuropatia e/ou miopatia do doente crítico	21
Figura 2 - Algoritmo para abordagem de pacientes com fraqueza muscular na UTI proposto por Visser (2006)	26

Figuras do artigo em inglês

Figure 1 - Flowchart of screening patients	44
Figure 2 - Strength assessment by muscle group: upper extremities (A) and lower extremities (B)	47
Figure 3 - ROC curves of dynamometry values for men (A) and women (B), Medical Research Council Scale (C) and Maximal Respiratory Pressures (D)	48

LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CIPNM	<i>Critical illness polyneuromyopathy</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	<i>Intensive Care Units</i>
MDC	Miopatia do doente crítico
MEP	Maximal expiratory pressure
MIP	Maximal inspiratory pressure
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NPV	<i>Negative predictive value</i>
MV	<i>Mechanical ventilation</i>
PEmax	Pressão Expiratória Máxima
PImax	Pressão Inspiratória Máxima
PPV	<i>Positive predictive value</i>
PNDC	Polineuropatia do doente crítico
PNMDC	Polineuromiopatia do doente crítico
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SGB	Síndrome de Guillain Barré
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	144
2 REVISÃO DA LITERATURA	177
2.1 Polineuromiopia do Doente Crítico	177
2.1.1 Incidência	18
2.1.2 Fisiopatologia	199
2.1.3 Diagnóstico da PNMDC na UTI	Erro! Indicador não definido.
2.1.3.1 Características clínicas: Exame à beira do leito	21
2.1.3.2 Características eletrofisiológicas	22
2.1.3.3 Biópsia do nervo e músculo	23
2.1.4 Diagnóstico Diferencial	24
2.1.5 Fatores de risco	25
2.1.6 Tratamento	27
2.1.7 Prognóstico e Impacto da PNMDC	27
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 Objetivo Principal	30
4.2 Objetivos Secundários	30
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	31
6 ARTIGO EM LÍNGUA INGLESA	37
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
8 ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

A fraqueza neuromuscular é frequentemente encontrada em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Desde 1970, as desordens neuromusculares têm sido reconhecidas como a principal causa de fraqueza generalizada e de dependência prolongada de ventilação mecânica (VM) em pacientes gravemente enfermos [1]. O prolongamento e a evolução da condição que motivou a internação na UTI e a terapia instituída podem propiciar o seu desenvolvimento.

O termo polineuropatia do doente crítico (PNDC) foi inicialmente utilizado por Bolton e col. em 1984, quando relataram um quadro predominantemente motor, de natureza axonal, simétrico e agudo, em pacientes internados em uma UTI. Além da dificuldade de desmame da VM, esses pacientes apresentavam tetraparesia e reflexos tendinosos profundos abolidos [1].

A polineuromiopia do doente crítico (PNMDC) ocorre em 25 a 63% dos pacientes que tenham necessitado de VM durante pelo menos uma semana [2]. Em pacientes com sepse a incidência aumenta para 70 a 100% [3-6]. Todos os grupos etários podem ser afetados, sendo mais comum após os 50 anos, e raramente ocorre em crianças (1,7%) [7]. Acomete pacientes com as mais diversas causas de admissão na UTI, como clínicas, cirúrgicas ou traumáticas.

As hipóteses relativas à etiologia da PNMPD incluem a presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e sua influência sobre a ativação do sistema de defesa do organismo [8]. O fator de risco mais importante e complexo é relacionado a condições que levam à falência de múltiplos órgãos, especialmente a sepse grave e choque séptico [9]. Outros fatores de risco envolvem a inatividade

muscular, distúrbios do metabolismo da glicose, administração de corticosteróides, uso de agentes bloqueadores neuromusculares e nutrição parenteral [10,11]. Além disso, pacientes criticamente doentes são expostos a vários fatores estressantes, mudanças de fluidos e eletrólitos, estresse catabólico, deficiências nutricionais e medicações que agem em conjunto para produzir danos à unidade motora [12]. Não existem terapias específicas para o tratamento da PNMD. Reduzir a exposição aos fatores de risco parece ser o caminho para evitar ou minimizar essa complicação [10].

As características clínicas da PNMP incluem fraqueza muscular simétrica de predomínio distal, perda muscular e reflexos tendinosos reduzidos ou ausentes. O insucesso de desmame da VM é comum e pode ser a característica predominante [11,13]. Podem estar presentes perdas sensoriais, porém estas geralmente são de difícil avaliação em pacientes sedados ou intubados [11].

O exame reconhecido como padrão ouro para o diagnóstico da PNMP é a eletroneuromiografia. Os resultados caracterizam-se nos estudos das neuroconduções sensitivas e motoras por potenciais de ação motora e sensitiva de baixa amplitude, velocidade de condução e latências distais preservadas, associado ou não a presença de potenciais musculares ditos “miopáticos” ao estudo por eletromiografia [6,14]. A maioria dos estudos utiliza critérios neurofisiológicos para diagnóstico, porém alguns autores sugerem que o achado clínico de fraqueza muscular é suficiente para o diagnóstico [15].

O prognóstico da PNMP está diretamente relacionado com o prognóstico da doença subjacente. Estudos indicam que a maioria dos pacientes apresentam deficiência persistente nas atividades funcionais, redução da qualidade de vida e restrições na autonomia e participação social. A recuperação completa pode ocorrer

dentro de algumas semanas, mas muitos pacientes necessitarão de tratamento de reabilitação intensiva para recuperar a autonomia funcional perdida [16,17].

Considerando esse contexto, torna-se de suma importância conhecer melhor os fatores relacionados ao desenvolvimento da PNMPD em pacientes sépticos a fim de traçar estratégias para facilitar o diagnóstico precoce deste quadro, possibilitando qualificar o tratamento dos pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Polineuromiopia do Doente Crítico

As complicações que podem retardar a recuperação de pacientes criticamente doentes são uma constante preocupação para a equipe multiprofissional de cuidados intensivos. Nas últimas décadas houve um crescimento significativo no número de relatos e estudos envolvendo distúrbios neuromusculares nesse grupo de pacientes [18].

Pacientes criticamente doentes podem adquirir durante a internação na UTI miopatias ou neuropatias agudas, que terão como principal característica a fraqueza muscular [19]. Essas complicações neuromusculares são conhecidas como miopia da doença crítica (MDC) e PNDC [20], e frequentemente coexistem em um mesmo paciente [21]. Muitas vezes há dificuldade em se discriminar entre causas miopáticas ou neuropáticas da fraqueza muscular [11], de modo que termos como “miopia e/ou neuropatia da doença crítica” [22], “polineuropatia e miopia da doença crítica” [8,11], “anormalidades neuromusculares da doença crítica” [23], “neuromiopia da doença crítica” [24], têm sido utilizados para descrever de forma abrangente essa combinação de desordens neuromusculares. Utilizaremos neste trabalho o termo polineuromiopia do doente crítico (PNMDC).

Termos como “paresia adquirida na UTI” e “fraqueza adquirida na UTI” tem sido utilizadas mais recentemente enfatizando as conseqüências clínicas em vez de aspectos neurofisiológicos das neuromiopatias [2,25]. Em 2009, em Bruxelas, renomados especialistas do mundo reuniram-se em uma mesa redonda para discutir

a fraqueza muscular esquelética adquirida em pacientes criticamente doentes (fraqueza adquirida na UTI). Foi definido como pacientes com fraqueza adquirida na UTI aqueles indivíduos com diminuição da força muscular durante o período de internação, na ausência de outros fatores causais a não ser a doença crítica e seu tratamento. Essa pode ser classificada em três grupos de acordo com estudos eletrofisiológicos e histológicos: 1) PNDC, 2) MDC e 3) PNMDC [26].

Anormalidades neuromusculares não são eventos novos em terapia intensiva. Em 1977 MacFarlane e Rosenthal relatam anormalidades eletrofisiológicas compatíveis com miopatia adquirida em uma jovem com quadriplegia que havia recebido corticosteróides e fármacos bloqueadores neuromusculares no tratamento de mal asmático [27]. Esses achados foram reforçados em estudos posteriores e uma variedade de termos surgiram para denominar uma síndrome comum. O primeiro relato de neuropatia periférica associada a sepse e falência múltipla de órgãos foi feito por Bolton *et al* na década de 1980 em pacientes que adquiriram debilidade física, arreflexia e necessitaram de diversas tentativas até conseguir liberta-se do ventilador mecânico [1,6].

2.1.1 Incidência

A PNMDC é atualmente a mais comum condição neuromuscular adquirida na UTI [28], sendo que ocorre entre 25 a 63% dos pacientes que tenham necessitado de VM por pelo menos 1 semana [2,8,18,29]. Esta porcentagem é influenciada pela população de pacientes, critérios diagnósticos utilizados, fatores de risco a que a população estava exposta e tempo de diagnóstico durante a doença aguda [3,30-33]. Entre os pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

cerca de 60% apresentam desordens neuromusculares [3]. Em pacientes com sepse essa incidência varia entre 50 e 100% [3-6].

Em estudo recente, com pacientes em VM com pontuação SAPS II ≥ 20 em três dias consecutivos na primeira semana após a admissão, a incidência de miopatia foi maior (68%) do que de neuropatia (38%) e as alterações eletrofisiológicas caracterizando a miopatia aconteceram mais cedo do que a neuropatia (7 vs 10 dias) [34]. Mais uma vez os autores concluíram que as formas mistas (miopatia e neuropatia) são muito comuns, especialmente porque os pacientes que apresentam neuropatia geralmente apresentam miopatia associada [35,36].

Todos os grupos etários podem ser atingidos, mas é mais comum em pacientes com mais de 50 anos e é rara em crianças (1,7%) [7].

2.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da PNMDC é complexa e ainda não está bem clara. A associação entre a PNDC e a MDC levanta a questão de que o envolvimento neuromuscular pode ser simplesmente uma parte da doença sistêmica, o que representaria apenas a falha de outro órgão ou sistema [31].

Bolton e colegas sugeriram que a PNDC seja relacionada com a própria fisiopatologia da sepse, onde a perda da autorregulação dos vasos sanguíneos que suprem os nervos periféricos, a liberação das citocinas, que aumentam a permeabilidade dos vasos, resultam em edema endoneural. Este edema pode induzir a hipoxemia e depleção de energia, aumentando a distância intercapilar e outros mecanismos. Déficits energéticos induzem a degeneração axonal primária. A

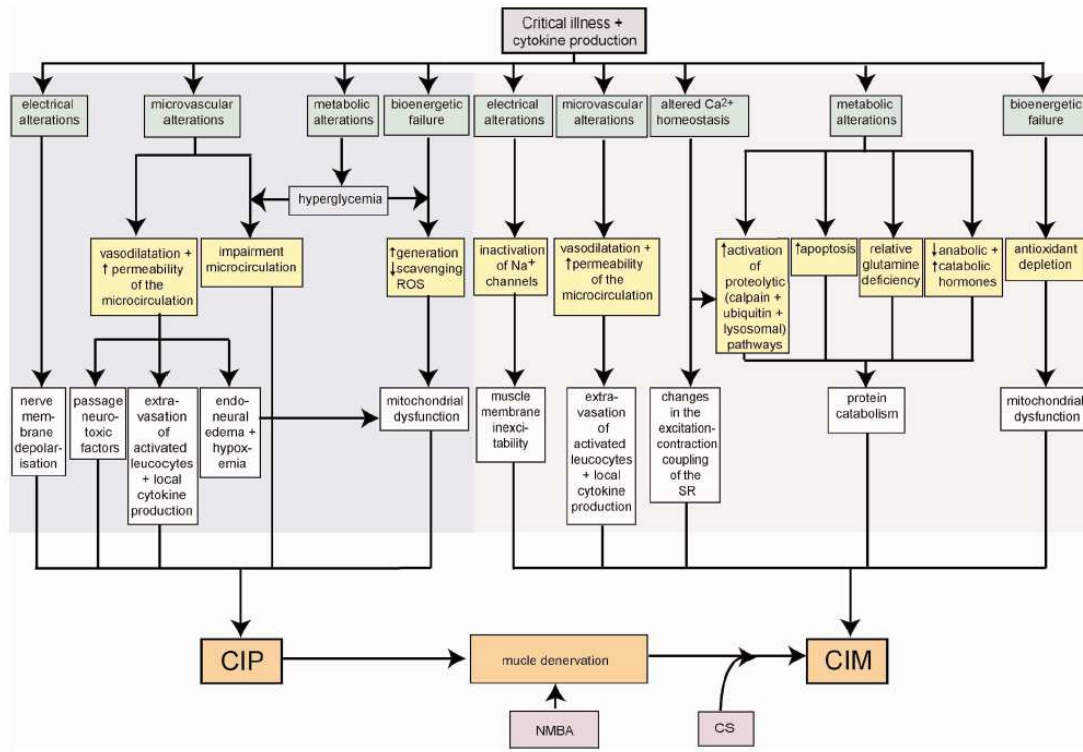
permeabilidade aumentada pode também aumentar a passagem dos fatores neurotóxicos no endoneuro e promover a adesão endotelial de leucócitos e extravasamento de leucócitos ativados para dentro do espaço neural, podendo induzir a lesão de tecidos com produção local de citocinas. Estas por sua vez, podem ter efeito tóxico direto sobre os nervos periférico [6,9,28,37].

A fisiopatologia da miopatia também é complexa, envolvendo alterações metabólicas, inflamatórias e bioenergéticas. Inclui alterações funcionais na excitabilidade da membrana muscular com modificações da programação dos canais de sódio causando inexcitabilidade do músculo [38]. Também ocorrem alterações estruturais, como perda da miosina, e na cascata proteolítica envolvida na decomposição de miosina e proteínas musculares, tais como titina, nebulina e actina. A homeostase do cálcio pode ser alterada, o que é evidenciado pelo aumento da expressão de calpaína [39]. Os principais eventos fisiopatológicos envolvidos na PNMDc estão apresentados na Figura 1.

2.1.3 Diagnóstico da PNMDc na UTI

Não existem critérios uniformes para o diagnóstico de PNMDc. Os estudos anteriores utilizam critérios eletrofisiológicos e, por vezes, critérios clínicos. Morris e Trindler sugeriram que o achado clínico de fraqueza muscular é suficiente para o diagnóstico [15].

Figura 1 – Eventos envolvidos na fisiopatologia da polineuropatia e/ou miopatia do doente crítico.



Presumed pathophysiological mechanisms and their interactions involved in the development of critical illness polyneuropathy/critical illness myopathy (CIP/CIM). CS, corticosteroids; NMBA, neuromuscular blocking agent; ROS, reactive oxygen species; SR, sarcoplasmic reticulum.

(Fonte: Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. Crit Care 2008; 12:238)

2.1.3.1 Características clínicas: Exame à beira do leito

A apresentação clínica depende de onde e quando o paciente é avaliado [20]. Tipicamente suspeita-se de PNMDC em um paciente, que após despertar da sedação, apresenta importante fraqueza ou até mesmo paralisia muscular [40]. O insucesso do desmame do ventilador mecânico é comum e pode ser a característica predominante [11].

A fraqueza muscular dos membros é geralmente simétrica e mais proeminente nas extremidades inferiores [11,32]. A força muscular periférica pode

ser avaliada por meio da escala MRC (*Medical Research Council*) [2] ou da força de preensão palmar pela dinamometria da mão dominante [41]. A pontuação da força no MRC varia de 0 (paralisia completa) a 5 (força normal). O escore MRC é a soma da pontuação da força em 12 grupos musculares (extremidades superiores: extensão do punho, flexão do cotovelo e abdução do ombro; e inferiores: flexão dorsal do tornozelo, extensão do joelho e flexão do quadril) podendo variar de 0 a 60. Pontuação abaixo de 48 identifica pacientes com fraqueza muscular adquirida na UTI [20]. A dinamometria é realizada em pacientes na posição sentada e com os cotovelos em 90° de flexão. Força muscular menor que 11Kg para homens e 7 Kg para mulheres são o limiar para diagnóstico de fraqueza adquirida na UTI [41]. Tanto a avaliação da força pelo MRC quanto pela dinamometria de preensão palmar exige a colaboração do paciente e não pode ser realizada em pacientes com alterações da consciência [20].

A musculatura respiratória também pode ser acometida e a avaliação da força dessa musculatura é realizada através da medição das pressões respiratórias máximas. O paciente com PNMDC apresenta uma insuficiência respiratória neuromuscular, ou de bomba, devido à fraqueza muscular. A tosse é muitas vezes inadequada causando acúmulo de secreção e atelectasias [42].

2.1.3.2 Características eletrofisiológicas

As alterações eletrofisiológicas estão presentes no início do curso da doença e, provavelmente, precedem o início dos sinais clínicos. Em uma série de casos de nove pacientes com SRIS ou sepse todos os pacientes tiveram anormalidades eletrofisiológicas dos nervos periféricos e músculos entre o segundo e o quinto dia

de internação na UTI [5]. Outro estudo prospectivo mostrou exames eletrofisiológicos anormais dentro de 72 h de sepse grave em 31 de 48 pacientes (63%) avaliados [35].

Apesar das limitações inerentes a um exame neuromuscular detalhado no ambiente da UTI, o diagnóstico da PNMDC tradicionalmente conta com a utilização de estudos de condução nervosa e eletromiografia. Esta avaliação permite localizar a causa da fragilidade do sistema nervoso periférico, o que exclui a possibilidade de disfunção do sistema nervoso central, bem como etiologias não neurológicas para fraqueza difusa [43].

As alterações eletrofisiológicas na PNMDC consistem em alterações axonais motoras e sensoriais em extremidades superiores e inferiores. O exame demonstra redução da amplitude e aumento da duração dos potenciais de ação muscular já na primeira semana do início da PNMDC. A velocidade de condução e latência estão relativamente preservadas [14]. Fibrilações e ondas positivas acentuadas indicam lesão axonal e são mais observadas nos músculos distais. Há sinais de mudanças miopáticas na unidade motora, potenciais com curta duração e baixa amplitude na ativação voluntária [6].

2.1.3.3 Biópsia do nervo e músculo

A biópsia muscular possibilita o diagnóstico definitivo de MDC, porém, por se tratar de um procedimento invasivo, não é rotineiramente indicado. Mesmo através da biópsia o diagnóstico pode ser difícil, pois as características patológicas da miopatia são bastante variáveis [44]. Atrofia das fibras musculares do tipo II é frequentemente relatada enquanto atrofia das do tipo I e necrose de fibras

musculares são achados ocasionais. Muitos estudos usando imunohistoquímica e microscopia eletrônica mostraram perda de miosina. Em pacientes com PNDC, a biópsia de nervo mostra perda axonal primária maior nos segmentos terminais comparados com segmentos proximais [1,45].

2.1.4 Diagnóstico Diferencial

A fraqueza adquirida na UTI devido a PNMDC é duas a três vezes mais comum que distúrbios neuromusculares primários, tais como a síndrome de Guillain-Barré (SGB) ou doenças do neurônio motor. Pacientes na UTI podem desenvolver uma variedade de mononeuropatias ou plexopatias relacionadas à isquemia, decúbito prolongado, síndrome compartimental, e hematomas entre outras causas. A fraqueza também pode estar relacionada a processos intracranianos ou medulares, como o acidente vascular encefálico e a lesão medular respectivamente [12].

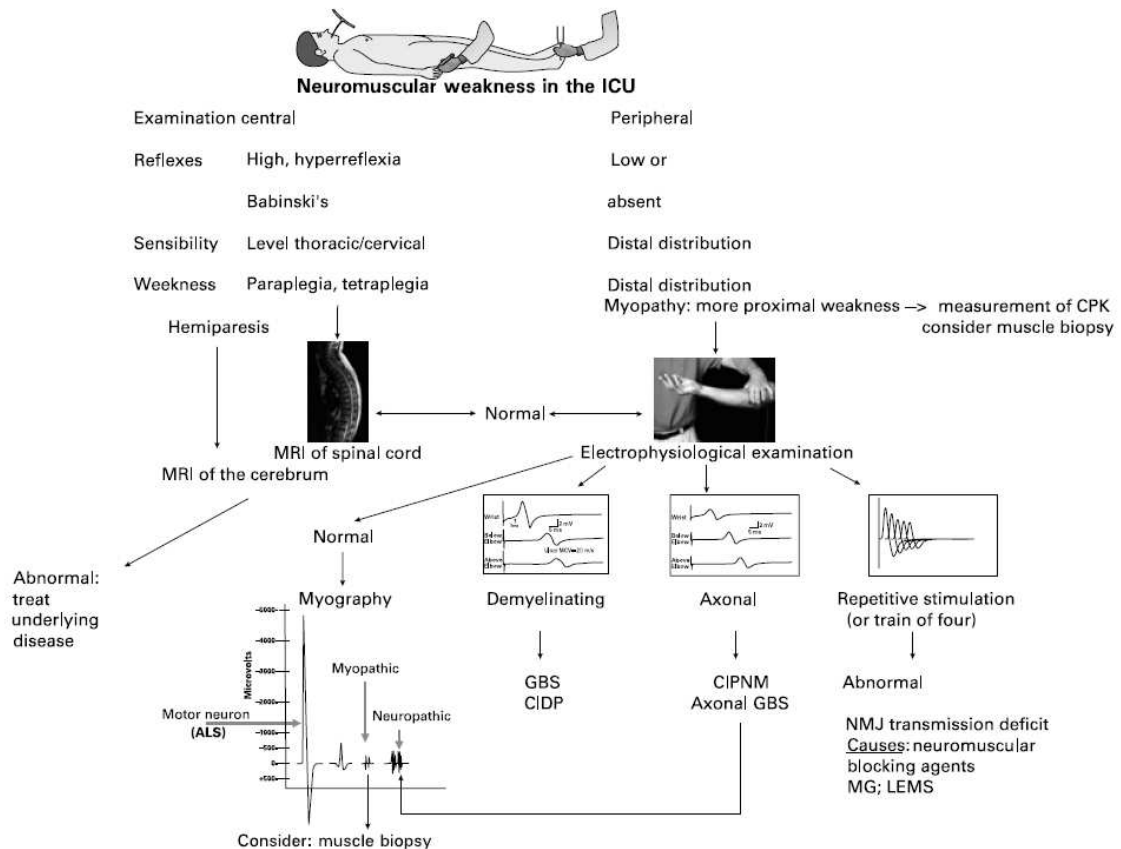
Um algoritmo para a abordagem de pacientes com fraqueza muscular na UTI foi proposto por Visser (2006), conforme ilustrado na Figura 2 [11]. Em pacientes com fraqueza muscular após um trauma uma causa central, como lesão medular ou contusão cerebral, deve ser considerada e afastada por exame clínico neurológico e neuroimagem. Nas lesões medulares agudas o quadro de choque, fraqueza muscular generalizada e arreflexia podem simular uma polineuropatia. Descartada uma lesão neurológica central, a avaliação da condução nervosa sensitiva e motora através da eletroneuromiografia é o próximo passo. Polineuropatia inflamatória, como a SGB, pode ocorrer em pacientes criticamente doentes, e testes

eletrodiagnósticos são necessários para diferenciar entre uma neuropatia axonal ou desmielinizante [8,46].

2.1.5 Fatores de risco

A PNMDC tem sido atribuída a várias causas, porém alguns fatores de risco têm sido repetidamente relatados. Como não existem terapias específicas para o tratamento, reduzir a exposição aos fatores de risco parece ser o caminho para evitar ou minimizar essa complicação neuromuscular [10]. O fator apontado como o mais importante e complexo é relacionado a condições que levam à falência de múltiplos órgãos, especialmente a sepse grave e choque séptico [9]. Outros fatores de risco envolvem a inatividade muscular, distúrbios do metabolismo da glicose (hiperglicemia), administração de corticosteróides e uso de agentes bloqueadores neuromusculares [10,11]. O papel da nutrição parenteral e enteral é controverso. Alguns teorizaram que estes procedimentos podem induzir alteração do metabolismo das gorduras e de glicose, que teriam efeitos deletérios sobre nervo periférico. No entanto, estudos demonstraram que não existe relação estatística entre a administração de nutrição enteral ou parenteral e o desenvolvimento de PNMDC [47-50].

Figura 2 - Algoritmo para abordagem de pacientes com fraqueza muscular na UTI proposto por Visser (2006).



(Fonte: Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *European Journal of Neurology* 2006; 13:1203-1212)

Um estudo prospectivo que acompanhou pacientes a partir do quarto dia de suporte ventilatório artificial verificou que a pontuação no APACHE III e a presença de SIRS estavam relacionadas com a ocorrência de PNMD. A partir dos resultados desse estudo, três grupos de risco foram determinados: grupo de baixo risco com escore APACHE III ≤ 70 e sem SIRS; grupo de alto risco com escore APACHE III > 85 e com SIRS; e grupo de risco moderado com escore APACHE III >70 e ≤ 85 [8]. Posteriormente outros estudos confirmaram esses achados e verificaram que a duração da SIRS e a gravidade da falência de múltiplos órgãos estão associados com um risco aumentado de PNMD [50].

2.1.6 Tratamento

Uma abordagem multidisciplinar é necessária no tratamento de um paciente com PNMD, mas com foco no tratamento da doença crítica subjacente. O tratamento da PNMD é principalmente de suporte e sintomático [14].

Prevenção de úlceras de decúbito, profilaxia da trombose venosa profunda e fisioterapia intensiva são essenciais. Deve-se evitar o uso de corticosteróides e bloqueadores neuromusculares sempre que possível, devido ao seu papel na patogênese da PNMD. O tratamento de infecções, hipoxemia e hipotensão é vital como o tratamento da falência de órgãos [1].

A terapêutica intensiva com insulina para tratar hiperglicemia continua sendo o melhor tratamento específico para reduzir a incidência de doenças neuromusculares adquiridas na UTI. A insulino-terapia também tem um efeito antiinflamatório [31].

2.1.7 Prognóstico e Impacto da PNMD

O prognóstico da PNMD está diretamente relacionado ao prognóstico da doença subjacente. As taxas de mortalidade global variam de 36% a 55% [6,8]. A mortalidade intra-hospitalar pode ser aumentada em sete vezes em pacientes que desenvolvem PNMD [51].

O impacto da disfunção neuromuscular adquirida na UTI é difícil de se estimar. A incapacidade funcional e a redução da qualidade de vida em pacientes sobreviventes da doença têm sido associadas a queixas neuromusculares, incluindo dor persistente, contraturas e fraqueza muscular [2,21]. A maioria dos pacientes

apresenta deficiências persistentes em atividades funcionais e restrições na autonomia e participação social. A recuperação completa pode ocorrer dentro de algumas semanas, mas muitos pacientes necessitarão de tratamento intensivo de reabilitação para restaurar a autonomia [16,17].

3 JUSTIFICATIVA

Estima-se que 85% dos pacientes internados em UTI por mais de 7 dias já têm alterações, clinicamente significativas ou não, no sistema nervoso. A maioria deles apresenta PNMDC caracterizada principalmente pelo déficit de força muscular e dificuldade no desmame do suporte ventilatório. Levando em conta o impacto da doença no funcionamento físico e social e a elevação dos custos do tratamento dentro e fora do hospital, novas estratégias terapêuticas devem ser desenvolvidas para evitar ou minimizar a severidade da fraqueza muscular e déficits residuais.

Sabendo que a PNMDPC é freqüentemente uma patologia sub-diagnosticada e responsável por maior tempo de permanência na UTI, com conseqüente elevação dos custos, torna-se essencial conhecer os fatores a ela relacionados, proporcionando assim, a possibilidade de se realizar seu diagnóstico o mais precocemente possível.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Identificar fatores clínicos que possam ser utilizados como marcadores para rastreamento de PNMDK em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico em uma UTI.

4.2 Objetivos Secundários

- Traçar o perfil epidemiológico de pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de PNMPK numa UTI de grande porte e de alta complexidade;
- Avaliar o grau de resposta reflexa tendinosa e de força muscular periférica e respiratória de pacientes com predisposição para o desenvolvimento de PNMPK;

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1223–1231.
2. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphael JC, Outin H, Bastuji-Garin SI. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859–2867.
3. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, Busch T, Falke KJ, Kaisers U. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005, 33:711-715.
4. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001; 248:929–934.
5. Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360–1363.
6. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176–184
7. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology* 2003; 61: 1779–1782.
8. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DAJ. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(12):2281-6.

9. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 1408 – 1416.
10. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit—acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1:147–157.
11. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1203-12.
12. Maramatton BV, Wijdicks EFM. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34(11):2835-2841.
13. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11:126–132.
14. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 274–278.
15. Morris C, Trinder JT. Electrophysiology adds little to clinical signs in critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 2612.
16. van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disability and Rehabilitation* 2004; 26: 1189–1197.
17. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 683–693.
18. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from

- mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005; 33(2):349-354.
19. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008; 42:66–67.
20. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2010; 16:123–127.
21. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347:1579–1582.
22. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, Bera P, Luciani D, Nardella A, Vittorielli E, Simini B, Candiani A. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multicentre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007; 11:R11.
23. Lorin S, Nierman DM. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002; 18:553–568.
24. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl):299–308.
25. Griffiths RD, Hall JB. Exploring intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl):295–461.
26. ICU-Acquired Weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium. *Crit Care Med* 2009; 37(Suppl 10):295–461.
27. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2:615.

28. Bolton C. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140–63.
29. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221–1225.
30. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:838–841
31. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008; 12:238
32. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11:126–132.
33. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33:1876–1891.
34. Koch S, Spuler S, Deja M et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:287–293.
35. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67:1421–1425.
36. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29:1505–1514.

37. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol*, 1993;33:94-100.
38. Teener JW, Rich MM. Dysregulation of sodium channel gating in critical illness myopathy. *J Muscle Res Cell Motil* 2006;27:291–6.
39. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;5:403–8.
40. Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74:319–323.
41. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:261–268.
42. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35:2007–2015.
43. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of Neuromuscular Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2008 January ; 24(1): 165–175.
44. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle & Nerve* 1998;21(5):610–617.
45. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110(4):819–841.
46. de Letter MA, Visser LH, van der Meche FG, Ang W, Savelkoul HF. Distinctions between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barre syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 397-398.

47. Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997;23:922–3.
48. Marino PL, Millili JJ. Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intensive Care Med* 1998;24:87.
49. Riedermann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003;9:517–24.
50. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of Neurology* 2005; 252: 343–351.
51. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1288–1296.

6 ARTIGO EM LÍNGUA INGLESA

Critical illness polyneuromyopathy in septic patients: Is it possible to diagnose through a clinical examination at the bedside?

Débora Schmidt^{1*}, Ana Cláudia Coelho², Vitor Félix Torres³, Fernando Nataniel Vieira², Silvia Regina Rios Vieira⁴

1 Post-Graduation in Medicine: Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, Brazil.

2 Physiotherapy Service of Intensive Care Unit of the Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre - RS, Brazil.

3 Neurology Service of Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre - RS, Brazil.

4 Intensive Care Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS, Brazil.

* Corresponding author: debita_schmidt@yahoo.com.br

Physiotherapy Service Emergency Hospital Nossa Senhora da Conceição. Avenida Francisco Trein, 596 - Bairro Cristo Redentor - Porto Alegre - RS, Brazil. CEP 91350-200

Phone: +55 51 3357 2000

Abstract

Introduction: Critical illness polyneuromyopathy (CIPNM) is a frequent acquired neuromuscular complication in the Intensive Care Units (ICU). The main risk factor is related to sepsis and multiple organs dysfunction and the incidence of this disorder can reach 50-100%. The diagnosis is made by electromyography, but it is suggested that the clinical features may be sufficient (muscle weakness, sensory and reflexes changes and difficulty in weaning patients from mechanical ventilation).

Objective: To identify clinical factors that may be used as markers to help in the bedside diagnosis of CIPNM in septic patients.

Results: Fifty patients were evaluated and divided into two groups according to the results of electromyography (CIPNM and non-CIPNM). The patients with CIPNM were older, showed more severe illness (Apache IV and SAPS 3), remained hospitalized for longer period of time, and required longer period of ventilatory support than non-CIPNM. The cutoffs that could identify the patients with CIPNM with good levels of sensitivity and specificity were: Medical Research Council (MRC) score <40; dynamometry <7 kg for men and <4 kg for women, maximal expiratory pressure (MEP) <34 cmH₂O and maximal inspiratory pressure (MIP) > -40 cmH₂O.

Conclusions: The assessment of skeletal muscle strength by MRC score, dynamometry and maximum respiratory pressure is a simple method that allows the diagnosis of CIPNM through a clinical examination at the bedside.

Keywords: Polyneuropathy; myopathy, critical illness, intensive care, sepsis.

Introduction

Complications acquired during hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU) may delay the recovery of the patients with critical illness and are a constant concern for the ICU multidisciplinary team [1]. Critical illness polyneuropathy and myopathy are neuromuscular complications that often coexist in the same patient [critical illness polyneuromyopathy (CIPNM)] and their main characteristic is muscle weakness [2,3]. Currently, CIPNM is the most commonly acquired neuromuscular condition in the ICU, where it occurs in 25-63% of patients who have required mechanical ventilation (MV) for at least a week [1,4-7]. In patients with sepsis this incidence varies between 50 and 100% [8-11].

The hypotheses concerning the etiology of CIPNM include the presence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and its influence on the activation of the body's defense system. [6] The most important and complex risk factor is related to conditions that lead to multiple organ failure, especially severe sepsis and septic shock [12]. Furthermore, critically ill patients are exposed to various stressors, fluid and electrolyte changes, catabolic stress, nutritional deficiencies, and medications that act together to produce damages to the motor unit [13]. Other risk factors involve muscle inactivity, disturbances of the glucose metabolism, use of corticosteroids, neuromuscular blocking agents and parenteral nutrition [14,15]. There are no specific therapies for the treatment of CIPNM. Minimize exposure to the risk factors seems to be the way to avoid or reduce this complication [14].

The clinical characteristics of CIPNM include symmetrical distal muscle weakness, muscle loss, sensory changes and reduced or absent tendon reflexes. The failure of weaning from MV is common and may be the predominant feature [15].

The gold standard for the diagnosis of CIPNM is nerve conduction studies and electromyography [11,16], but there is evidence that the clinical findings of muscle weakness is sufficient for this diagnosis [17]. The tools used for the assessment of muscle strength are the Medical Research Council (MRC) score and the performance of the dominant handgrip strength with dynamometry [5,18].

Previous researches determined the cutoff of clinical variables (dynamometry and MRC score) to identify general ICU-acquired weakness, without analyzing its etiology [18]. However, to our knowledge, no previous studies were performed in order to establish these values for the diagnosis of CIPNM. This study aimed to identify clinical factors that may be used as markers to help in the bedside diagnosis of CIPNM in septic patients.

Methodology

This is a prospective study conducted in the ICU of the Hospital Nossa Senhora da Conceição in Porto Alegre - Rio Grande do Sul / Brazil. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the hospital and all patients involved had a term of consent signed by their nearest relative.

All patients aged between 18 and 75 years with diagnosis of sepsis, severe sepsis or septic shock that required invasive MV for 5 days or more were selected for the study.

Exclusion criteria were: previous history of muscle weakness, neurological or musculoskeletal diseases responsible for neuromuscular junction dysfunction, impaired nerve conduction or muscle contraction, Diabetes Mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), Human Immunodeficiency Virus (HIV) and alcoholism.

The monitoring of all patients admitted in the ICU was performed daily and those who met the criteria for inclusion in the present study were followed until the final outcome (discharge or death). Patient demographic variables were recorded, such as age, sex, color, and dates of admission and discharge from the ICU and from the hospital. Disease severity was assessed by APACHE IV score and SAPS 3 on the day of ICU admission. Data regarding duration of MV were also recorded, such as date of start and stop, extubation failure (return to MV in less than 48 hours) and need for tracheostomy.

When the patient was alert, cooperative and able to obey verbal commands a physical assessment was conducted, initiated by measurement of respiratory muscle strength, followed by the muscle strength of upper and lower extremities, handgrip strength and, finally, the measurement of deep tendon reflexes.

Respiratory muscle strength: Respiratory muscle strength was measured by means of sub [maximal inspiratory pressure (MIP)] and supra-atmospheric pressures [maximal expiratory pressure (MEP)] that these muscles were able to generate in an effort against the occluded airway. The recommendations of the American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement on Respiratory Muscles Testing (2002) were followed [19] and a digital manometer system with auto-calibration was used. For the analysis, the best value among the three values was considered acceptable.

Muscle strength of the extremities: Muscle strength of upper and lower extremities was assessed by MRC score. Twelve muscle groups in the upper extremities (wrist extensors, elbow flexors and abductors of the shoulder) and lower extremities (ankle dorsal flexors, knee extensors and hip flexors) were tested. For each muscle group a score between 0 (complete paralysis) and 5 (normal strength)

was given, with a maximum total score of 60, indicating the absence of muscle weakness. Immediately after, the grip strength was evaluated by dynamometry. Therefore, the patient was positioned sitting with the elbow flexed to 90° and effort handgrip should be sustained for at least 3 seconds. The best value of the dominant hand was used for analysis.

Tendon reflexes: The deep tendon reflex response to stimulation of the tendon with a hammer was recorded. The reflexes brachioradialis, biceps, patellar and Achilles were evaluated. The answer was ranked as abolished, decreased, normal or increased.

Electrodiagnostic examination: The electrodiagnostic study was the tool used to evaluate neurophysiological abnormalities of sensory and motor nerve conductions through the use of surface recording electrodes in specific peripheral nerves. The electromyographic abnormalities were detected through the use of needle electrodes into muscles previously chosen. The examination was performed in the ICU with a portable Dantec (Cantata, Florida, USA). The same investigator, who was unaware of the clinical condition of the patient, conducted all the examinations.

According to the EMG examination, patients were classified into two groups: patients who had abnormalities consistent with a diagnosis of CIPNM (CIPNM group) and patients who had no abnormalities in the evaluation of electromyography (non-CIPNM group).

Sample calculation: From a pilot study with 10 patients the sample calculation was conducted. To make it possible to detect difference of about 33% between patients with and without CIPNM, considering 5% of significance level and 80% of power, it would be necessary at least 21 patients in each group.

Statistical Analysis: SPSS (Statistical Package for Social Science) version 17.0 was used to perform the statistical analysis. To compare quantitative variables between groups the Student t test for independent samples or the Wilcoxon Mann Whitney test were used. To compare the qualitative variables, the Fisher exact test or Pearson chi-square test (χ^2) were used, according to the normal distribution of Gauss. Pearson or Spearman correlation tests were used in order to evaluate associations between quantitative variables, and χ^2 was used to evaluate associations between qualitative variables. The ROC curve analysis was used to determine the cutoff point with the best sensitivity and specificity of MRC score, grip strength and respiratory muscle strength in relation to presence or absence of CIPNM. The values of the area were described under the curve (AUC) with a confidence interval of 95%, as well as positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

During the study, 647 patients admitted to the ICU were diagnosed with sepsis, severe sepsis or septic shock. One hundred and eighty-one were included in the study and 120 (66%) of them died before evaluation. The flowchart of patients monitoring is shown in Figure 1.

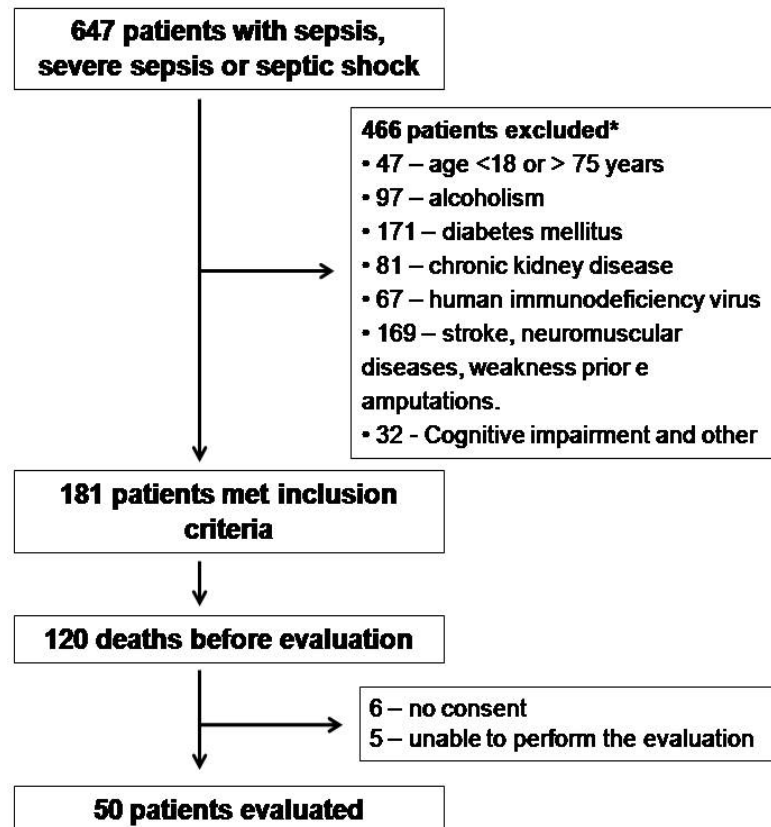


Figure 1 - Flowchart of screening patients.

* Some patients met in more than one exclusion criterion.

Fifty patients participated in the evaluation of muscle strength and electrodiagnostic studies; 56% of them were diagnosed with CIPNM. Sample characteristics are shown in Table 1. The patients with CIPNM were older and showed more severe illness than non-CIPNM patients, according to APACHE IV and SAPS 3.

Table 1 - Characteristics of the patients

Characteristic	CIPNM 28(56)	Non-CIPNM 22(44)	p value
Age	57.8±14.9	48.6±14.2	0.03
Female (%)	17(60.7)	11(50)	0.45
White (%)	25(89.3)	20(90.9)	0.85
Diagnosis			0.47
Sepsis	1(3.6)	6(27.3)	
Severe sepsis	11(39.3)	5(22.7)	
Septic shock	16(57.1)	11(50)	
Site infection			0.66
Respiratory	22(78.6)	18(81.8)	
Abdominal	5(17.9)	4(18.2)	
Urinary tract	1(3.6)	0	
APACHE IV	77.7±22.1	65.7±16.4	0.04
SAPS 3	68.8±14.9	61.1±10.5	0.05

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS - Simplified Acute Physiology Score; CIPNM - Critical illness polyneuromyopathy.

CIPNM patients remained in the ICU and hospital for longer period of time and required longer period of ventilatory support than non-CIPNM patients. Tracheostomy was required in 53.6% of CIPNM patients to facilitate weaning from MV. The data observed during hospitalization are shown in Table 2.

Table 2 – Observed outcomes

	CIPNM 28(56)	Non-CIPNM 22(44)	p value
Hospital stay (days)	69 (32-183)	34.5 (12-98)	0.000
ICU stay (days)	40 (10-126)	14 (7-28)	0.000
ICU readmission	8 (29%)	1 (4%)	0.028
Hospital mortality	10(35.7%)	3(13.6%)	0.077
ICU mortality	9 (32.1%)	3(13.6%)	0.128
MV time (days)	31 (6-120)	10.5 (6-21)	0.000
Extubation failure	6(21.4%)	3(13.6%)	0.371
Tracheostomy	15(53.6%)	2(9.1%)	0.001

ICU - Intensive Care Unit; MV Mechanical Ventilation; CIPNM - Critical Illness Polyneuromyopathy

The CIPNM group had respiratory muscle strength, strength of upper and lower extremities (in all muscle groups tested) and grip strength significantly lower when compared to the non-CIPNM group (Table 3 and Figure 2).

Table 3 - Muscular Strength

	CIPNM	Non-CIPNM	p value
MIP (cmH ₂ O)	30.4±10.4	51.4±9.1	0.000
MEP (cmH ₂ O)	25.5±9.5	48±10.2	0.000
MRC score	15.2 (0-48)	38.5 (36-60)	0.000
Dynamometry (kg)	1.5 (0-9)	13 (4-36)	0.000

CIPNM - Critical Illness Polyneuromyopathy; MIP – Maximal Inspiratory Pressure; MEP - Maximal Expiratory Pressure; MRC - Medical Research Council

Mean values with the ability to discriminate patients with CIPNM were determined by evaluating the sensitivity and specificity. For the peripheral muscle strength the cutoff value was 40 in the MRC score, with a sensitivity of 0.893 and specificity of 0.955. The PPV was 96% and the NPV was 84%.

The hand grip strength is influenced by gender. Thus, the cutoff of dynamometry values was determined according to gender. For women the cutoff value of 4 Kg assured sensitivity of 0.882 and specificity of 1, with PPV: 100% and NPV: 85%. For men the cutoff value was 7 kg, with a sensitivity of 1, specificity of 0.909, PPV: 92% and NPV: 100%.

For respiratory muscle strength, the MIP of -40 cmH₂O resulted in a sensitivity of 0.846 and specificity of 0.909, with PPV: 92% and NPV: 83%. The MEP of 34 cmH₂O resulted in a sensitivity of 0.808 and specificity of 0.909, with PPV: 91% and NPV: 80%.

Ninety-six percent of the CIPNM patients had reduced tendon reflex response. Eighteen percent of the non-CIPNM patients showed a decrease of at least one reflection tested.

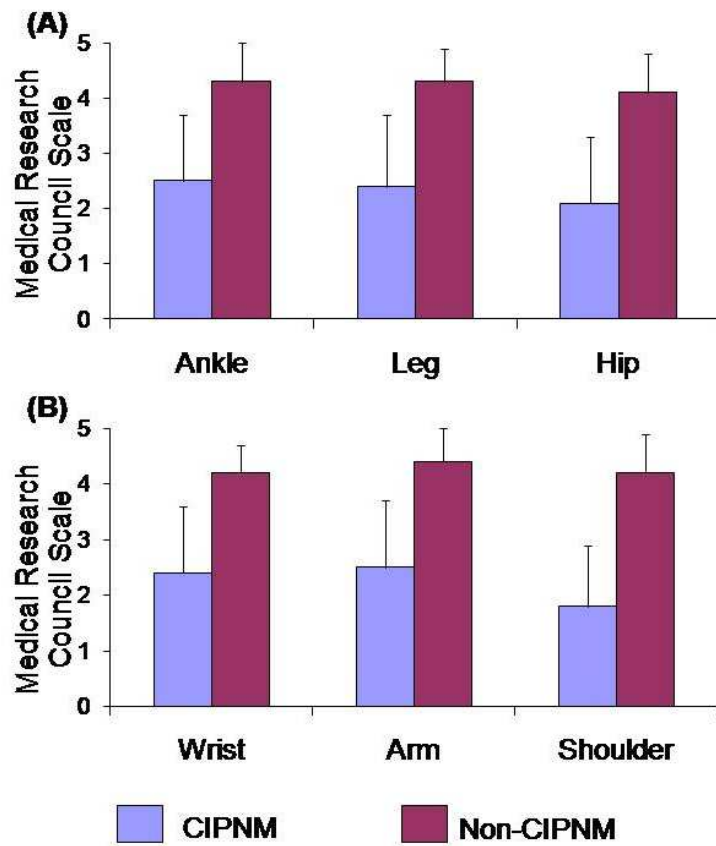


Figure 2 - Strength assessment by muscle group: upper extremities (A) and lower extremities (B).

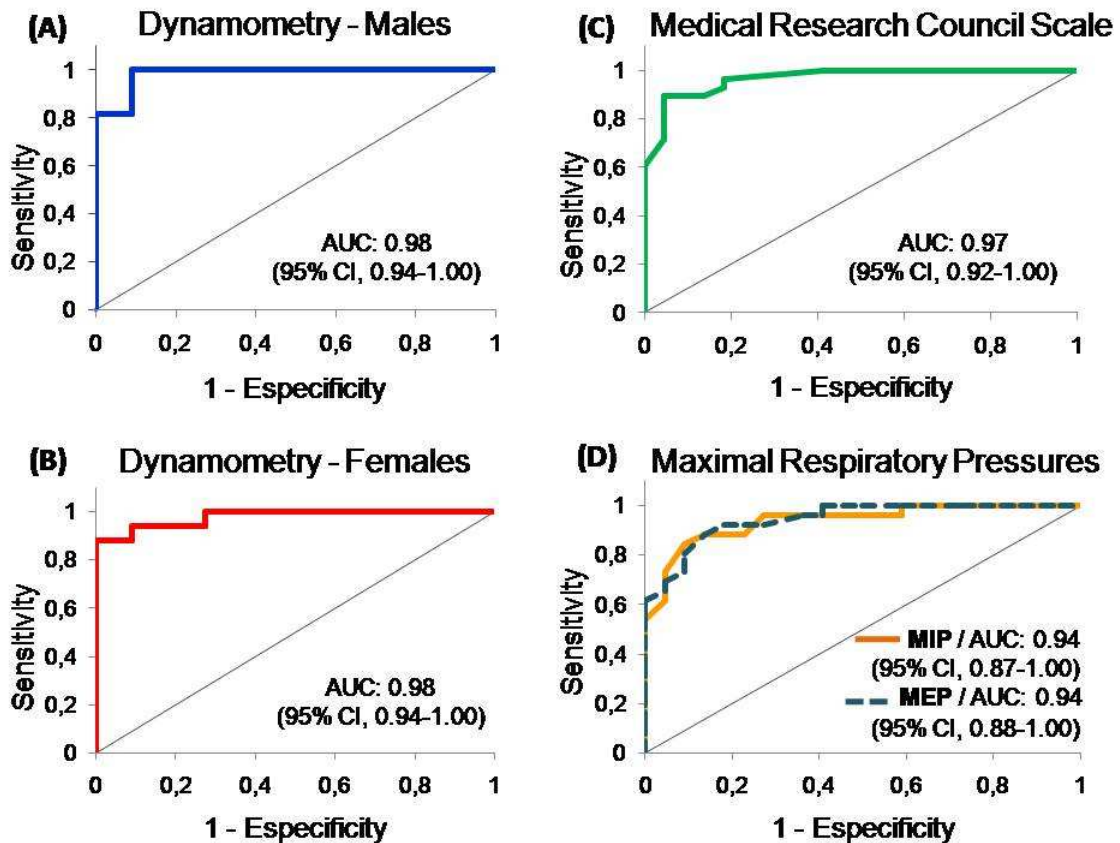


Figure 3 - ROC curves of dynamometry values for men (A) and women (B), Medical Research Council Scale (C) and Maximal Respiratory Pressures (D).

Discussion

This study proposes that a careful assessment of skeletal muscle strength performed at the bedside can clearly identify patients with CIPNM. Through the use of cutoff points (MRC score <40 points, grip strength <4 kg for women and <7 kg for men, MIP>-40cmH₂O and MEP<34cmH₂O) it was possible to make the diagnosis of sepsis-related CIPNM, with good sensitivity and specificity.

Ali and colleagues (2008) determined cutoff values for the MRC score and dynamometry in patients with ICU-acquired weakness. MRC score lower than 4 for all muscle groups evaluated, ie, total score lower than 48, indicated the presence of

ICU-acquired weakness. The dynamometry values suggested were 11kg for men and 7 kg for women [18]. The study included all patients with ICU-acquired weakness regardless of etiology. Our study suggested cutoff to help the bedside diagnose of patients with sepsis related-CIPNM (diagnosed by electrodiagnostic examination). This explains why our values are lower, ie, indicative of a more pronounced weakness.

We consider it important to define criteria to identify patients with CIPNM using a bedside clinical trial, since electrodiagnostic examination is not available in all ICUs and requires the presence of a trained professional to perform and interpret the results. The MRC score is easy to perform, widely used, without costs, and demand little time for evaluation, but requires the cooperation of the patient, which may limit the application of the method in those on sedatives or in a state of delirium.

The handgrip dynamometry also proved to be capable of identifying patients with CIPNM. This is low cost and easy assessment method that provides an accurate result, but also depends on patient compliance and may be influenced by factors such as swelling in the hands, quite common in ICU patients.

The measurement of maximal respiratory pressures reflects the degree of respiratory muscle strength. Structurally, the respiratory muscles are skeletal muscles and thus vulnerable to the same diseases that affect other muscles. Zifko et al identified abnormal conduction time of the phrenic nerve in 77% of patients with axonal polyneuropathy [20]. The results of the present study confirm the presence of respiratory muscle weakness, as previously described [21-22].

The weakness of the respiratory muscles, especially the diaphragm, is reflected in one of the main characteristics of patients with CIPNM: the prolonged MV and difficulty weaning. The skeletal muscle weakness is a known independent

predictor of prolonged weaning from MV [23]. Our study confirmed that patients with CIPNM need longer period of time with MV and, consequently, remain hospitalized for longer period. These factors increase the risk of co-morbidities, the costs of hospitalization and rehabilitation, both in hospital and after discharge.

The incidence of CIPNM in the present study, which involved a group of high risk (septic patients on MV for more than 5 days) for the development of this neuromuscular complication, was 56%. Previous publications showed similar incidences, and some studies claim that in patients with sepsis the incidence of CIPNM can reach 100% [1,9,10,11,16, 24].

Our study had some limitations: the number of patients was small, included only a specific group of patients (sepsis), the assessment of muscle strength can only be performed with the patient awake and cooperative, and many of the patients included in the study died before being evaluated. Therefore, we only described the incidence of CIPNM in the group of patients who survived until the time that the evaluation was performed. Further studies are needed involving a larger number of patients and other groups at risk for developing CIPNM.

Conclusions

Patients with CIPNM show a significant decrease in muscle strength of upper and lower limbs, as well as in the respiratory muscles. These results suggest that the clinical diagnosis is possible in CIPNM through a careful assessment of muscle strength by MRC score, handgrip strength by dynamometry and respiratory muscle strength by maximal respiratory pressures.

References

1. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005; 33(2):349-354.
2. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008; 42:66–67.
3. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2010; 16:123–127.
4. Bolton C. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140–63.
5. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphael JC, Outin H, Bastuji-Garin SI. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859–2867.
6. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DAI. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(12):2281-6.
7. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221–1225.
8. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, Busch T, Falke KJ, Kaisers U: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005, 33:711-715.

9. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001; 248:929–934.
10. Tennila A, Salmi T, Pettila V, et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360–1363.
11. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176–184
12. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 1408 – 1416.
13. Maramatton BV, Wijidicks EFM. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34(11):2835-2841.
14. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1:147–157.
15. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1203-12.
16. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 274–278.
17. Morris C, Trinder JT. Electrophysiology adds little to clinical signs in critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 2612.
18. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:261–268.

19. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624.
20. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159:186–193.
21. Callahan LA. Invited editorial on „acquired respiratory muscle weakness in critically ill patients: what is the role of mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction?“ *J Appl Physiol* 2009; 106:360–361.
22. Callahan LA, Supinski GS. Diaphragm weakness and mechanical ventilation – what’s the critical issue? *Crit Care* 2010; 14:187.
23. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004; 30:1117–1121.
24. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22:856–861.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com PNMDc apresentam diminuição significativa da força muscular de membros superiores e inferiores, bem como da musculatura respiratória. Estes resultados sugerem que é possível o diagnóstico clínico de PNMDc a partir de uma avaliação criteriosa da força muscular pelo escore MRC, força de preensão palmar pela dinamometria e força da musculatura respiratória pelas pressões respiratórias máximas.

8 ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Seu familiar está sendo convidado para participar, como voluntário, da pesquisa: **Características clínicas no desenvolvimento de Polineuromiopia do Doente Crítico em uma Unidade de Terapia Intensiva.**

Esta pesquisa tem como objetivo principal: Identificar fatores clínicos (exames de laboratório e uso de medicamentos) e alterações físicas (força dos braços, das pernas e dos músculos da respiração e resposta dos tendões) que podem ser um indicativo do desenvolvimento de polineuromiopia do doente crítico em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. Essa patologia se caracteriza por um estado de fraqueza muscular geral.

Caso o (a) Senhor (a) responsável autorize a participação de seu (sua) familiar nesta pesquisa, a coleta de dados será da seguinte maneira: quando seu familiar estiver acordado e alerta, o pesquisador irá realizar a avaliação da força dos braços, pernas e dos músculos respiratório. Também será avaliada a resposta dos tendões (reflexos).

Encerrando a avaliação será realizado um exame chamado eletroneuromiografia que detecta alterações no funcionamento dos nervos e dos músculos e serve como um exame de extrema importância na detecção de lesões que possam estar causando sintomas como de dor, formigamento e fraqueza. O exame é dividido em duas partes: na primeira são aplicados estímulos elétricos de baixa intensidade por meio de eletrodos sobre a pele; na segunda é utilizada uma pequena agulha descartável que é introduzida no músculo. Ao inserir a agulha o paciente sentirá uma sensação de picada, gerando um discreto desconforto momentâneo, porém não

determina nenhum malefício ou problemas futuros ao paciente. Os demais dados serão coletados no prontuário do paciente a partir dos exames de rotina

Você é livre para recusar a participação de seu (sua) familiar na pesquisa. A participação é voluntária e a recusa em participar não resultará em qualquer prejuízo ao seu atendimento na instituição.

As informações coletadas durante o estudo serão registradas em uma ficha e posteriormente armazenadas em um arquivo de computador, que ficará em posse dos pesquisadores. Somente os pesquisadores saberão que as informações são relacionadas a seu (sua) familiar. Os resultados dessa pesquisa poderão vir a ser apresentados em reuniões ou publicados em revistas científicas, no entanto, sua identidade e de seu familiar não serão divulgadas ou publicadas em nenhum momento.

Eu _____ portador (a) do RG _____ residente no endereço _____ telefone _____, responsável por _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e fui informado sobre os procedimentos da pesquisa. Declaro que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados coletados a respeito de meu familiar serão sigilosos. Sei que meu nome e de meu familiar não serão divulgados, que não terei despesas e não receberei remuneração por participar do estudo.

Sendo assim concordo voluntariamente com a participação de meu (minha) familiar neste estudo e assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Assinatura do Responsável

Pesquisador (a)

ANEXO B - Formulário de coleta de dados

Data: ____/____/20____

Nº do paciente:

Idade: ____anos Sexo: () masc. () fem. Cor: ____ Procedência: _____

Datas:**Int H:** Internação hospitalar; **Alt H:** Alta Hospitalar ; **Int UTI:** Internação UTI; **Alt UTI:** Alta UTI; **A:** Alta; **O:** Óbito; **Ttotal:** Tempo total

Int H: ____/____/20____ Alt H: ____/____/20____ Ttotal: ____ dias () A () O

Int UTI: ____/____/20____ Alt UTI: ____/____/20____ Ttotal: ____ dias () A () O

Readmissão na UTI? () sim () Não

Ventilação Mecânica:

Início: ____/____/20____ Final: ____/____/20____ Ttotal: ____ dias

Necessidade de Traqueotomia: () Sim () Não () Falhas de desmame. Qts? _____

Escore de gravidade nas 1ª 24hrs: **APACHE** _____ **SAPS:** _____**Diagnóstico:** _____**Comorbidades:** () DM; () HAS; () Cardiopatias; () Câncer; () DPOC; () HIV; () IRC; ()Out: _____ **Hábitos de vida:** () Tabagismo () Etilismo**Uso de drogas:**

() Sedativos; () Bl. Neuromusculares; () Antibióticos; () Corticóides;

Exames Laboratoriais	
CPK	
PCR	
Albumina	
Cálcio	
Magnésio	
Fosfato	
Sódio	
Potássio	

Foco Séptico:**Tabela 1 – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica**

1	Temperatura > 38,3°C ou < 36°C	
2	FC >90 bpm	
3	FR > 20mm ou PaCO ₂ < 32mmHg	
4	Leucócitos > 12 000 cel/mm ³ ou >10% bastões	

Tabela 2 – Disfunção orgânica

- Encefalopatia aguda (sonolência, confusão, agitação, coma)	
- PAS <90 ou PAM <65mmHg	
- SpO ₂ < 90% com / sem O ₂ suplementar	
- Creatinina > 2 mg/dl ou Débito urinário < 0,5 ml/kg/h por >2hrs	
- Bilirubina > 2 mg/dl	
- Contagem plaquetária < 100.000	

DIAGNÓSTICO:

() SIRS – 2 alterações presentes na tabela 1.

() Sepsis – SIRS + 1 foco infeccioso.

() Sepsis Grave – Sepsis + 1 disfunção orgânica da tabela 2.

() Choque séptico – hipotensão persistente, não responsiva a volume.

() Incluído **Motivo da Exclusão?** () DM () IRC () Etilismo () fraqueza mm prévia

() Excluído () déficit cognitivo () SGB () Miastenia Gravis () LM () outras;

