

ANABOLIZANTE ESTEROIDE PROTEGE O PACIENTE SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Does anabolic steroid protect the patient under invasive mechanical ventilation? A systematic review

Jéssica Maria Carvalho Maranha¹, Grazielle Caroline da Silva¹

¹Centro Universitário de Lavras- Lavras-MG, Brasil.

RESUMO

Introdução: Pacientes em ventilação mecânica invasiva usualmente são submetidos a terapia com anabolizantes com intuito de preservar a força dos músculos respiratórios e reduzir a morbimortalidade. **Objetivos:** Verificar por meio de uma revisão sistemática se o tratamento com anabolizantes em indivíduos em uso de VMI promove benefícios nos desfechos: tempo em VMI, dias de internação, mortalidade e força do diafragma. E verificar a associação de anabolizantes e fisioterapia nesse contexto. **Método:** Foram incluídos: ensaios clínicos randomizados, maiores de 18 anos, ambos os sexos, em terapia anabolizante durante VMI, artigos em inglês, português ou espanhol, publicados até 2019. Bases de dados pesquisadas: Medline, Lilacs, PEDro, Scielo, Scopus, Pubmed, Google Acadêmico e Web of Science. **Resultados:** Foram encontrados inicialmente 34 artigos e apenas 2 artigos respeitavam todos os critérios. O total de 181 participantes foram analisados com média de idade $42 \pm 15,6$ anos. Não houve diferença nos dias em VMI, no tempo de internação em UTI e hospitalar e nem no número de óbitos. Não foram descritas análises de força e capacidade funcional do diafragma. **Conclusão:** Não há evidência científica para a adoção de anabolizantes em pacientes em VMI, com intuito de reduzir o tempo em VMI, dias de internação e a mortalidade.

Palavras-chave: intubação orotraqueal, fraqueza diafragmática, terapia intensiva

ABSTRACT

Introduction: Patients on invasive mechanical ventilation are usually submitted to anabolic therapy to preserve the strength of the respiratory muscles and reduce morbidity and mortality. **Objectives:** To verify using a systematic review whether treatment with anabolic steroids in individuals using IMV promotes benefits in the outcomes: time on IMV, days of hospitalization, mortality, and diaphragm strength. And verify the association of anabolic agents and physiotherapy in this context. **Method:** Included: randomized clinical trials, over 18 years old, both sexes, on anabolic therapy during IMV, articles in English, Portuguese or Spanish, published until 2019. Researched databases: Medline, Lilacs, PEDro, Scielo, Scopus, Pubmed, Google Scholar, and Web of Science. **Results:** 34 articles were initially found and only two works met all criteria, a total of 181 participants analyzed with a mean age of 42 ± 15.6 year old. There was no difference in the days on IMV, the length of stay in the ICU and the hospital, nor the number of deaths. No analysis of strength and functional capacity of the diaphragm has been described. **Conclusion:** There is no scientific evidence for the adoption of anabolic steroids in patients on IMV to reduce the time on IMV, hospitalization days, and mortality.

Keywords: orotracheal intubation, diaphragmatic weakness, intensive care

Introdução

A ventilação mecânica invasiva (VMI) é um apoio oferecido, por meio de um aparelho de suporte de vida, ao sujeito que não sustenta uma respiração espontânea por vias normais devido a alguma alteração. Esses aparelhos são usados para assegurar a troca gasosa pulmonar e permitir um descanso da musculatura respiratória até que o paciente consiga reassumir a ventilação espontânea (BARBAS et al., 2014; DE ALMEIDA BARCELLOS; CHATKIN, 2020; DOS SANTOS et al., 2019; WUNSCH et al., 2010).

Em geral, pacientes em VMI são sedados para acomodar-se ao ritmo da ventilação e evitar a incidência de assincronias. E dessa forma, perdem massa muscular promovendo fraqueza da musculatura periférica e principalmente respiratória, o que dificulta o processo de retirada do suporte ventilatório, aumenta os riscos de complicações e impacta na funcionalidade do indivíduo pós-alta hospitalar (BLANCH et al., 2015; MELLOTT et al., 2014; MURIAS, LUCANGELO, 2016; VASSILAKOPOULOS; PETROF, 2004, VIVIER et al., 2019). Além disso, evidências clínicas e experimentais apontam para um déficit funcional do diafragma decorrente de atrofia, remodelamento e lesões estruturais musculares, induzidos pela inatividade muscular associada à VMI (RADELL et al., 2002; FUTIER et al., 2008).

Terapias farmacológicas ou não que minimizem a perda muscular tem sido usadas nas unidades de terapia intensiva (FRANÇA et al., 2020; VANHOREBEEK et al., 2020). Estudos demonstram baixa ou nenhuma evidência de contribuição de agentes farmacológicos na proteção contra a fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva (VANHOREBEEK et al., 2020). No entanto, ainda é observado o uso indiscriminado de vários agentes esteroidais com esse objetivo (FRANZ, 2011; ROSA, 2018; TAKASHIBA et al, 2019). Dentre as terapias não farmacológicas a fisioterapia tem demonstrado eficácia na manutenção ou na menor perda de força muscular generalizada (FRANÇA et al., 2020).

Assim, esse estudo buscou verificar por meio de uma revisão sistemática se o tratamento com anabolizantes esteroidais em indivíduos adultos submetidos à VMI apresenta manutenção da força diafragmática e melhora dos desfechos como, redução do tempo em VMI, dias de internação em UTI e dias de internação hospitalar e redução na mortalidade. E se há associação positiva entre o uso de anabolizantes e a fisioterapia nesse contexto.

Material e Métodos

Critérios para considerar estudos para esta revisão

Tipos de estudos

Apenas incluímos ensaios clínicos randomizados nesta revisão.

Tipos de participantes

Critérios de inclusão:

- Adultos com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, em uso de VMI por mais de 24h, independente da condição respiratória.

Critérios de exclusão:

Publicações regionais não indexadas, anais de congressos, livros, capítulos de livros, estudo piloto, estudo de caso e artigos que apresentem informações repetidas ou disponíveis em outros estudos.

Tipos de intervenção

Consideramos todas as terapias farmacológicas com anabolizantes esteroidais.

Comparado com a terapia convencional e uso de placebo.

Tipos de desfechos

Desfechos primário: Foram verificados o tempo em VMI, dias de internação em UTI, dias de internação hospitalar e mortalidade.

Desfechos secundários: Verificação da força do músculo diafragma, capacidade inspiratória máxima, pressão inspiratória máxima. Morbidade e complicações respiratórias e sistêmicas.

Métodos de pesquisa para identificação de estudos

Buscas eletrônicas

Procuramos por ensaios clínicos randomizados nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, LILACS, PEDro, ISI Web of Science, Scopus, Pubmed, Scielo e Google acadêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol sem restrição de data de publicação. As buscas foram realizadas no período de agosto a dezembro de 2019 com os seguintes descritores em português: ("ventilação mecânica invasiva" ou "ventilação mecânica" ou extubação) e (anabolizante esteroidal) ou (fisioterapia); em inglês: ("invasive mechanical ventilation" or "mechanical ventilation" or extubation) and (steroidal anabolic) or (physiotherapy); em espanhol: ("ventilación mecánica invasiva" o "ventilación mecánica" o extubación) y (anabólico esteroidal) o (fisioterapia)

Coleta e análise de dados

Dois pesquisadores examinaram de forma independente títulos e resumos de estudos potencialmente elegíveis. Foram usados artigos de texto completos para determinar a inclusão final na revisão. Em situações de desacordo entre os pesquisadores, todos os critérios foram revisados e discutidos juntos até chegar a um consenso.

Avaliação da qualidade

Os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica com a escala PEDro, baseada na lista Delphi, descrita por Verhagen et al. (1998). Essa escala é uma ferramenta cujo objetivo é auxiliar os pesquisadores a identificar de forma rápida quais estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados poderão ter validade interna (critérios 2-9 na escala) e poderão conter informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados.

É constituída por 11 critérios, 10 de validade interna valendo 1 ponto cada critério e 1 de validade externa que não é pontuado na soma final dos critérios. Os critérios são: especificação dos critérios de inclusão (item não pontuado); alocação aleatória; sigilo na alocação; similaridade dos grupos na fase inicial ou basal; mascaramento dos sujeitos;

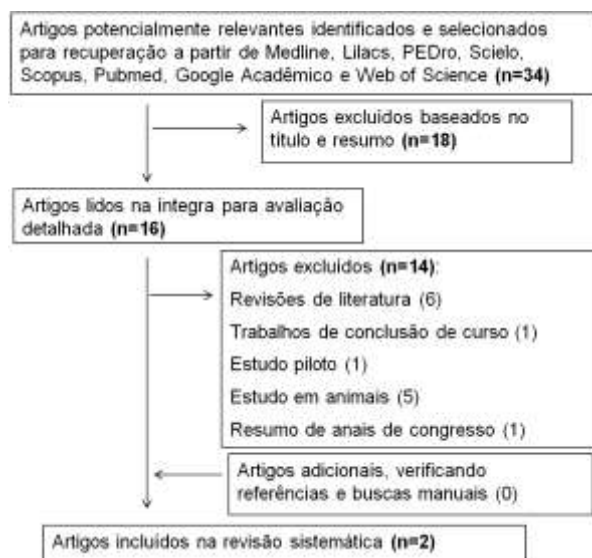
mascaramento do terapeuta; mascaramento do avaliador; medida de pelo menos um desfecho primário em 85% dos sujeitos alocados; análise da intenção de tratar; comparação entre grupos de pelo menos um desfecho primário e relato de medidas de variabilidade e estimativa dos parâmetros de pelo menos uma variável primária. Para cada critério definido na escala, um ponto (1) é atribuído à presença de indicadores da qualidade da evidência apresentada, e zero ponto (0) é atribuído à ausência desses indicadores.

Quanto maior a pontuação na escala melhores são as evidências científicas. Os estudos foram considerados como baixa qualidade metodológica quando apresentassem escore PEDro inferior a 5 (Verhagen et al. 1998).

Resultados

A busca nas bases de dados apresentou 34 artigos, destes 18 excluídos na leitura do título e resumo e 14 após leitura completa, como demonstrado na figura 1. Apenas 2 artigos cumpriram todos os critérios de inclusão e o total de 181 participantes foram analisados. A média de idade apresentada nos trabalhos foi de $42 \pm 15,6$ anos e dois tipos de fármacos anabolizantes esteroides foram estudados.

Figura 1 Fluxograma da revisão sistemática: mostra o processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Seguindo os critérios descritos na presente revisão sistemática, nenhum artigo recebeu a pontuação mais alta (nota 10). Os artigos incluídos obtiveram nota 9 de 10 na escala PEDro, considerado elevada qualidade (Tabela 1). Os estudos incluídos foram penalizados no item: "não constarem que todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave fizeram de forma cega", e dessa forma perderam 1 ponto no item sete da escala PEDro.

Os estudos verificaram o tempo em VMI (dias), tempo de internação na UTI, tempo de internação no hospital e a mortalidade (resultados apresentados na tabela 1). O estudo de Burger relatou ainda: a taxa de reintubação, observando um aumento significativo no grupo em uso de anabolizante ($p < 0,02$), e sem diferença entre os grupos nas taxas de complicações respiratórias. Nenhum dos artigos incluídos descreveu qualquer intervenção fisioterapêutica. Além disso, nenhum dos estudos relataram os parâmetros relacionados à força da musculatura respiratória ou qualquer dado referente a capacidade funcional.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na síntese qualitativa

Escala PEDro	Autor	Estudo	Nº amostral	Grupo experimental	Ventilação mecânica	Fisioterapia e/ou outro recurso	Resultado
9	Bulger et al. (2004)	<p>Amostra randomizada Duplo-cego</p> <p>Crítérios de inclusão: admissão em UTI, VMI por mais de 7 dias.</p> <p>Crítérios de exclusão: insuficiência renal ou hepática dependência crônica do ventilador, <18 anos, gravidez, extubação em 24 horas, incapacidade de receber medicamento oral, inscrição em outros estudos usando anabolizantes.</p>	41 (H/M)	<p>Grupo oxandrolona: 10 mg duas vezes por dia, 18 sujeitos</p> <p>Grupo placebo: 23 sujeitos</p>	<p>Desmame da VM: protocolo padrão</p> <p>FiO₂ < 50%,</p> <p>PEEP < 10cmH₂O</p>	Não citado	<p>Grupo oxandrolona <i>versus</i> grupo placebo</p> <p>Tempo em VMI (dias) 21,7±10,1 <i>versus</i> 16,4±6,8, p 0,03</p> <p>Taxa de reintubação 8(44%) <i>versus</i> 3(13%), p 0,02</p> <p>Dias na UTI: 24,8±12 <i>versus</i> 19,5±6,9, p 0,09</p> <p>Dias no hospital: 35± 14 <i>versus</i> 34±19, p 0,84</p> <p>Mortalidade: 1 (5,6%) <i>versus</i> 5 (21,7%), p 0,14</p> <p>Não houve diferença entre os grupos quanto a infecção, complicações, ou na taxa de SDRA.</p>

Escala PEDro	Autor	Estudo	Nº amostral	Grupo experimental	Ventilação mecânica	Fisioterapia e/ou outro recurso	Resultado
9	Hernandez et al. (2007)	Amostra randomizada Duplo-cego. Critérios de inclusão: Índice de Gravidade de Lesão (ISS) maior que 19. Critérios de exclusão: Terapia anticoagulante	140 (H/M)	Grupo nandrolona: 2 mg/kg, 72 horas após a lesão, seguido de 1 mg/kg 1 semana após a lesão e uma dose de 0,5 mg/kg no começo de cada semana seguinte, 73 pacientes	Parâmetros Não descritos	Não citado	Grupo nandrolona <i>versus</i> grupo placebo Tempo em VMI (dias): 11±14,8 <i>versus</i> 6±5,3, <i>p</i> 0,9 Dias na UTI: 12±11,1 <i>versus</i> 12±12,1, <i>p</i> 1,0 Dias no hospital: 33±24,5 <i>versus</i> 32±28,5, <i>p</i> 0,82 Mortalidade: 6(9%) <i>versus</i> 6(8%), <i>p</i> 1,0

H: homem; M: mulher

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Discussão

Esta revisão sistemática demonstra que o uso de esteroides anabolizantes para pacientes críticos em ventilação mecânica invasiva não é eficaz para diminuir o tempo de manutenção em via aérea artificial, não reduz o tempo de internação, a morbidade e complicações e nem o número de óbitos.

Estudos brasileiros, como dissertação de mestrado e trabalhos de conclusão de curso, sobre o uso de esteroides anabolizantes com intuito de reduzir o tempo de desmame da VMI têm sido apresentados em diferentes regiões do Brasil (FRANZ, 2011; ROSA, 2018; TAKASHIBA et al, 2019). No entanto, nenhum desses trabalhos demonstrou benefício do uso dessa terapêutica para o processo de desmame, nem na redução dos dias em VMI, internação em UTI ou hospitalar e nem na mortalidade. Apesar disso, o uso de anabolizantes com essa

finalidade ainda tem sido aplicado em nosso país, como pode ser observado nos estudos citados (FRANZ, 2011; ROSA, 2018; TAKASHIBA et al, 2019).

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam elevada qualidade metodológica, como randomização dos sujeitos, tratamento duplo-cego, características dos grupos semelhantes antes da intervenção, entre outras descritas na escala de qualidade PEDro. Apesar do uso terapêutico dos anabolizantes para redução do tempo de desmame da VMI os estudos incluídos não apresentaram dados que suportem seu uso, pois não reduz o tempo em VMI, os dias de internação em UTI ou hospitalar e nem a mortalidade desses pacientes (BULGER et al., 2004; HENANDEZ et al., 2007).

Os dados são referentes a dois tipos de esteroides, o oxandrolona (ANAVAR®) e a nandrolona (Deca-Durabolin®). A oxandrolona é um fármaco oral, absorvido pelo tubo digestivo e excretado inteiramente pelo rim. Em geral apresenta efeitos adversos nesse órgão e no fígado (DEMLING et al., 2000). A nandrolona é apresentada somente em solução injetável e com maior custo, tem ação na enzima presente nos tecidos da próstata e folículo pilo-sebáceo. Em doses elevadas a nandrolona passa a agir nos receptores mineralocorticóides, glicocorticóides e receptores de progesterona, podendo alterar o eixo hipófise, hipotálamo e adrenal. Esse anabólico pode levar a problemas cardiovasculares, pulmonar e principalmente hipertrofia do ventrículo esquerdo (CAVALARI, 2011).

Vários trabalhos demonstram a efetividade da fisioterapia na manutenção da força e funcionalidade dos pacientes em UTI (SCHWEICKERT et al., 2009; YOSEF-BRAUNER et al., 2015). Apesar disso, nenhum dos trabalhos adicionados apresentou associação com o tratamento fisioterapêutico ou o mesmo não foi citado. Os artigos incluídos nesta revisão não descreveram as intervenções fisioterapêuticas, o que limitou nossa discussão. Provavelmente os pacientes receberam fisioterapia durante todo o período experimental, uma vez que o país de origem das publicações (Estados Unidos) apresenta fisioterapia vinte e quatro horas nas UTI's (MALONE et al., 2015). Outro fator limitante para a discussão é referente à falta de dados relacionados à força da musculatura respiratória dos sujeitos incluídos nos estudos.

A presente revisão encontrou pequeno número de ensaios clínicos randomizados em sujeitos em condições hospitalares ou em terapia intensiva e a maioria dos artigos encontrados foi em condições ambulatoriais, com pacientes mais estáveis clinicamente e realizando protocolos extensivos para o ganho de força muscular. Provavelmente este achado é devido à reabilitação motora em UTI ser menos explorada ou nem sempre descritas nos estudos publicados. Outra possibilidade é que em geral nas UTI's o objetivo é manter a sobrevivência do paciente, dificultando a possibilidade de uma reabilitação muscular intensa, já em classes ambulatoriais o tempo disponível para conduta fisioterapêutica é maior, os pacientes apresentam maior estabilidade clínica e reserva energética, sendo possível focar no ganho de força muscular e funcional podendo associar ao uso de anabolizante na terapêutica (fisioterapia) com maior possibilidade de ganho da musculatura respiratória e periférica (PEREIRA-JÚNIOR et al., 1999; CREUTZBERG et al., 2003; REEVES et al., 2016; SOUSSE et al., 2016).

Nesse contexto, o uso de anabolizantes em indivíduos em terapia intensiva tem sido verificado em hospitais, mesmo sem a validação da eficácia de sua suplementação em pacientes críticos, como demonstrado nesta revisão sistemática. No intuito de debater tal conduta, uma mesa dedicada à temática foi elaborada no ano de 2014 no V Simpósio Internacional de Medicina Intensiva (SIMI) realizado em São Paulo pelo Instituto Sírio Libanês com apoio da Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB. Neste simpósio profissionais intensivistas discutiram os resultados duvidosos e conflitantes com o uso desses anabolizantes, objetivando ganho de massa muscular e redução do processo de desmame e seu

uso com esse objetivo foi não recomendado (AMIB, 2014).

Podemos sugerir, baseado nas evidências científicas, que a adoção de anabolizantes com intuito de favorecer o desmame da VMI, e reduzir o tempo de hospitalização não demonstra benefício. Trabalhos de qualidade inferior ao proposto para esta revisão também encontraram resultados semelhantes (ROSA, 2018; TAKASIBA et al, 2019). Deve ser reforçado, que existe um número pequeno de trabalhos, sobre o uso desses fármacos esteroides em pacientes em VMI, sendo necessários mais estudos randomizados, duplamente cegos, com extensa amostra de voluntários para obter melhor qualidade, e comprovar sua eficácia ou não, em relação ao seu uso.

Conclusões

Os resultados deste estudo sugerem não haver evidências científicas para a adoção de anabolizantes em pacientes em VMI com intuito de melhorar os desfechos como menor tempo em VMI, reduzir dias de internação em UTI ou hospitalar e na mortalidade. Não foi possível identificar a eficácia dos anabolizantes quanto à melhora na força da musculatura respiratória por falta de descrição destes parâmetros nos estudos. Assim, existe a necessidade de estudos adicionais de alta qualidade visto o pequeno número de artigos encontrados, antes que quaisquer conclusões definitivas possam ser alcançadas.

Referências

AMIB. O uso de anabolizantes para recuperar pacientes graves será discutido em evento em São Paulo. 2014. Disponível <<https://www.amib.org.br/noticia/nid/o-uso-de-anabolizantes-para-recuperar-pacientes-graves-sera-discutido-em-evento-em-sao-paulo/>>. Acesso em: 05 de julho de 2020

BARBAS, C. S. et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*, 26(2), 89-121, 2014. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>

BLANCH, L. et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Medicine*, 41(4), 633-641, 2015. doi: 10.1007/s00134-015-3692-6

BULGER, E. M. et al. Oxandrolone does not improve outcome of ventilator dependent surgical patients. *Ann Surg.*, 240(3), 472, 2004. doi: 10.1097/01.sla.0000137131.22608.e2

CAVALARI, F. C. Ação de andrógenos e catequina sobre o potencial de membrana de células de Sertoli de ratos Wistar imaturos. 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Fisiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. Disponível em:<<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/37035/000819731.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 22 jan. 2020.

CREUTZBERG, Eva C. et al. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD?: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest*, 124(5), 1733-1742, 2003. doi: 10.1378/chest.124.5.1733

DE ALMEIDA BARCELLOS, R., & CHATKIN, J. M. Impacto de uma lista de verificação multiprofissional nos tempos de ventilação mecânica invasiva e de permanência em UTI. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 46 (3), 20180261-20180261, 2020. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180261>

DEMLING, R. H.; ORGILL, D. P. The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe burn injury. *Journal of Critical Care*, 15 (1), 12-17, 2000. <https://doi.org/10.1053/jcrc.2000.0150012>

DOS SANTOS, M. R et al. Correlação da evolução do estado funcional com o tempo de ventilação mecânica invasiva em pacientes críticos. *Acta Fisiátrica*, 26 (4), 2019. <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v26i4a169465>

FRANÇA, E. E. T. et al. Acute effect of passive cycle-ergometry and functional electrical stimulation on nitrosative stress and inflammatory cytokines in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(4), 2020. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20208770>

FRANZ, FLÁVIA et al. Efeitos do esteróide anabolizante associado à fisioterapia no desmame da ventilação mecânica em crianças. 2011. <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/1379>

FUTIER, E. et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Critical Care*, 12(5), 1-9, 2008. doi: 10.1186/cc7010

HERNANDEZ, J. M. et al. Outcomes of anabolic steroid use in the acute trauma setting. *Age (years)*, 38(13.3), 36-12, 2007.

MALONE, D. et al. Physical Therapist Practice in the Intensive Care Unit: Results of a National Survey. *Phys Ther*. 95(10), 1335-1344, 2015. doi: 10.2522/ptj.20140417

MELLOTT, K. G. et al. Patient ventilator asynchrony in critically ill adults: frequency and types. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 43(3), 231-243, 2014. doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.02.002

MURIAS, G.; LUCANGELO, U.; BLANCH, L. Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care*, 22(1), 53-59, 2016. doi: 10.1097/MCC.0000000000000270

PEREIRA-JÚNIOR, G. et al. Papel da unidade de terapia intensiva no manejo do trauma. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, 32(4), 419-437, 1999. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v32i4p419-437>

RADELL, P. J. et al. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive care medicine*, 28(3), 358-364, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1207-8>

REVES, P.T. et al. Five-year outcomes after long-term oxandrolone administration in severely burned children: a randomized clinical trial. *Shock*, 45(4), 367, 2016. doi: 10.1097/SHK.0000000000000517

ROSA, S. C. D.. Uso de esteroides anabolizantes em pacientes críticos crônicos sob ventilação mecânica prolongada: estudo randomizado. 2018.

SCHWEICKERT, W. D. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, 373(9678), 1874-1882, 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9

SOUSSE, L. et al. Long-Term Administration of Oxandrolone Improves Lung Function in Pediatric Burned Patients. *J Burn Care Res*, 37(5), 273-277, 2016. doi: 10.1097/BCR.0000000000000356.

TAKASHIBA, V. et al. Efeito do decanoato de nandrolona no desmame ventilatório difícil de pacientes de uma UTI. *Revista Varia Scientia – Ciências da Saúde*, 5(1), 41-48, 2019.

VANHOREBEEK, I., LATRONICO, N., & VAN DEN BERGHE, G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Medicine*, 1-17, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05944-4

VASSILAKOPOULOS, T.; PETROF, B. J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(3), 336-341, 2004. doi: 10.1164/rccm.200304-489CP

VERHAGEN, A P. et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.*, 51(12), 1235-1241, 1998. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00131-0

VIVIER, E. et al. Atrophy of Diaphragm and Pectoral Muscles in Critically Ill Patients. *Anesthesiology*, 131(3), 569-579, 2019. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002737>

YOSEF-BRAUNER, ORNA et al. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *The clinical respiratory journal*, 9(1), 1-6, 2015. doi: 10.1111/crj.12091

WUNSCH, H. et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*, 38(10), 1947-1953, 2010. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ef4460

Agradecimentos: A FAPEMIG pelo auxílio financeiro.

Endereço para correspondência: grazishalom@yahoo.com.br